

CONTRIBUTION à l'ETUDE de la MALADIE de DUBIN - JOHNSON

A PROPOS DE 8 CAS OBSERVES DANS DEUX FAMILLES

(C.H.U.A. : HOPITAL EL-KETTAR)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1972

par

BEN-KHALED Smaïl

Né le 27 Juillet 1943 à MILA (Constantine)

Membres du Jury

MM. **M. A. MERIOUA**, Professeur (Pathologie Médicale) } **Président**

A. AIT-KHALED, Professeur (Maladies Infectieuses)

M. DRIF, Professeur (Médecine Expérimentale)

A. YAKER, Maître de Conférences Agrégé (Anatomie Pathologique)

R. LACROIX, Maître de Conférences Agrégé (Pharmacie Chimique)

} **Juges**

CONTRIBUTION à l'ETUDE de la MALADIE de DUBIN - JOHNSON

A PROPOS DE 8 CAS OBSERVES DANS DEUX FAMILLES

(C.H.U.A. : HOPITAL EL-KETTAR)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le.....

par

BEN-KHALED Smaïl

Né le 27 Juillet 1943 à MILA (Constantine)

Membres du Jury

MM. M. A. MERIOUA, Professeur (Pathologie Médicale) } **Président**

A. AIT-KHALED, Professeur (Maladies Infectieuses)

M. DRIF, Professeur (Médecine Expérimentale)

A. YAKER, Maître de Conférences Agrégé (Anatomie Pathologique)

R. LACROIX, Maître de Conférences Agrégé (Pharmacie Chimique)

} **Juges**

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

- A MES PARENTS AUXQUELS JE DOIS TOUT.
- A LA MEMOIRE DE MON ONCLE "MADJID"
dont le sacrifice n'aura pas été vain.
- A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.A. MERIOU.

- Il nous a fait le grand honneur de
présider le Jury de notre thèse.

- Ses cours magistraux sont pour nous
un exemple de culture médicale.

- Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre profonde gratitude
et de notre admiration.

A. NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ATT-KHALED.

-Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

-Admis dans son service comme Externe, puis Interne, nous avons reconnu en lui un homme de science, plein de bonté, qui a mis tout son temps et ses connaissances à notre disposition pour affermir notre apprentissage et réaliser ce travail.

Il nous a traité en ami,

-Nous lui exprimons ici, l'hommage très respectueux de notre profonde gratitude, et notre attachement indéfectible.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.DRIF

- Nous n'avons malheureusement pas pu .
profiter de son enseignement au lit du
malade, mais cela ne nous a pas empêché
d'apprécier sa gentillesse, sa cordialité
et ses immenses connaissances.

-Il a mis à notre disposition son
matériel et son personnel pour la confec-
tion de ce travail.

-Il a accepté d'être l'un de nos juges,

-Qu'il veuille reconnaître en ce modeste
travail, l'expression de notre humble grati-
tude et de notre dévouement.



MONSIEUR LE PROFESSEUR A.YAKER

-Toujours bien accueilli dans son laboratoire, il a pleinement collaboré à la réalisation de ce travail, y sacrifiant un temps précieux.

-Il a accepté spontanément de juger notre travail,

-Qu'il veuille trouver ici le sentiment de notre pleine reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LACROIX

-Pendant nos stages à l'Hôpital d'El-Kettar, nous avons pu connaître en lui un homme toujours aimable, accueillant, dont le laboratoire était toujours ouvert à nous.

-Il nous a pleinement aidé dans la partie biologique de ce travail,

-En témoignage de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. OUID-ROUIS

-Pendant nos stages à l'Hôpital d'El-Kettar, nous avons pu largement bénéficié de son enseignement, de son expérience des Maladies Infectieuses et des maladies de l'enfance.

-Il nous a toujours témoigné de la sympathie,

-Nous l'assurons ici, de notre reconnaissance et de notre indéfectible attachement.

A MES AMIS :

- AU DOCTEUR E.PERNITCHEVA

Collaborateur pendant une année
à ses côtés dans le service L'AVRAN,
nous ne saurons oublié l'aide immense
qu'elle a apportée à l'élaboration
de ce travail.

-Nous lui exprimons ici notre
reconnaissance, et l'assurons de
notre inaltérable amitié.

- AU DOCTEUR R.DAOU

- Pour tous les conseils et encourage-
ments qu'il nous a prodigués,

- En gage de notre amitié

- AU DOCTEUR A.DIF

- En gage de mon éternelle amitié.

- AU DOCTEUR K. CHAOUH

- Compagnon d'une année de Service
National, passée dans le pays frère
de la REPUBLIQUE ISLAMIQUE DE MAURITANIE.

- A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION

- A TOUT LE PERSONNEL DE L'HOPITAL EL-KETTAR

-pour son aide et dévouement.

- A TOUT LE PERSONNEL PARA-MEDICAL DE LA
VILLE DE "BOGHE" (R.I.M).

I N T R O D U C T I O N

Dans le cadre des ictères chroniques familiaux non hémolytiques, la maladie de DUBIN-JOHNSON est individualisée par l'association d'une hyperbilirubinémie mixte et d'une surcharge pigmentaire des hépatocytes.

De connaissance récente (1954), l'ictère chronique de DUBIN-JOHNSON est une affection peu fréquente. En 1967, VON SCHILLINGER estimait à environ 200 le nombre de cas publiés dans la littérature mondiale.

Elle a été décrite dans un grand nombre de pays et dans toutes les races. Selon ASKIRELLI, elle prédomine en ISRAEL chez les Juifs d'origine Persane.

L'étude de la maladie de DUBIN-JOHNSON reste dominée par les travaux consacrés à l'identification du pigment intra-hépatique : la nature de ce pigment est controversée et reste l'objet de discussion jusqu'à ce jour.

Le caractère familial de cette affection est certain, mais le mode de transmission génétique est inconnu.

Même si la pathogénie de la maladie est obscure, de même que la thérapeutique, son évolution est bénigne et le pronostic en est excellent.

Dans notre travail nous rapportons 8 cas de maladie de DUBIN-JOHNSON observés dans deux Familles Algériennes et diagnostiqués au C.H.U d'EL-KETTAR dans le service du Professeur ATT-KHALED.

Un 9ème malade, membre de la deuxième famille, peu exploré, n'a pas été inclus dans ce travail.

L'intérêt de ces observations est d'attirer l'attention sur une affection dont nos cas sont les premiers à être diagnostiqués en Algérie et peut-être même au MAGHREB.

Cette affection est peut-être moins rare qu'on ne le dit actuellement et il faut savoir y penser devant

tout ictère chronique dont les signes biologiques ne correspondent pas à ceux rencontrés habituellement (Hépatite, Obstruction, Hémolyse).

CE TRAVAIL comportera trois grands chapitres :

- DANS UN PREMIER CHAPITRE, nous tenterons de faire le point des connaissances actuelles sur la maladie.

- DANS UN SECOND CHAPITRE, nous analyserons nos observations.

- LE TROISIEME CHAPITRE concernera la DISCUSSION de nos observations.

HISTORIQUE

C'est en Septembre 1954, que DUBIN et JOHNSON aux ETATS-UNIS rapportent pour la première fois dans le monde 12 cas d'un syndrome jusque-là inconnu sous le titre de "ICTERE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE AVEC PIGMENT NON IDENTIFIE DANS LES CELLULES HEPATIQUES : UNE NOUVELLE ENTITE ANATOMO-CLINIQUE ".

Parallèlement, et de façon indépendante, SPRINZ et NELSON en Allemagne, rapportent, en novembre 1954, 4 cas de la même affection sous le titre de "HYPER-BILIRUBINEMIE NON HEMOLYTIQUE PERSISTANTE ASSOCIEE A UN PIGMENT LIPOCHROME-LIKE DANS LES CELLULES HEPATIQUES ".

En 1956 BILLING et LATHE en Angleterre, TALEFANT en Tchécoslovaquie, SCHMIDT aux Etats-Unis, montrent que le principal chemin du métabolisme de la bilirubine et de son excrétion est la glycuco-conjugaison.

En 1957 BYNUM publie le premier cas avec mélanurie et propose à la maladie le nom de "ICTERE MAVERO-HEPATIQUE ".

En 1958 DUBIN, dans "L'AMERICAN JOURNAL MEDICINE", sur la base de 50 cas, affirme la nature lipofuchsinique du pigment intra-hépatique et propose la terminologie d'ICTERE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE ".

A partir de 1959, des travaux sont consacrés à la nature du trouble dans la maladie de DUBIN-JOHNSON : ARIAS, SCHOENFELD, MANDEN, CHARBONNIER et BRISBOIS aboutissent à la conclusion que dans cette affection la glycuco-conjugaison est normale; le trouble porte sur l'excrétion à partir du foie vers la bile.

De nouveaux cas avec mélanurie sont rapportés en France : Observations de CATTAN, SALLET, BRETTE, CAROLI, CHEVREL.

CAROLI, dans une étude complète du pigment hépatique dans un cas de maladie de DUBIN-JOHNSON, affirme, au colloque du 6 Février 1965 de l'Hôpital Saint-Antoine, le caractère mélanique de ce pigment et propose la dénomination de " MELANOSE HEPATIQUE ".

A l'heure actuelle, cependant, l'accord n'est pas encore fait.

CHAPITRE I

CONNAISSANCES ACTUELLES
=====

D O N N E E S G E N E R A L E S

1 / FREQUENCE

La fréquence de la maladie de DUBIN-JOHNSON dans la population générale est inconnue.

Bien que peu fréquente, cette affection n'est cependant pas rare. En 1956, DUBIN a retrouvé 23 cas sur 8000 biopsies hépatiques dans le " REGISTRY OF HEPATIC PATHOLOGY ". En 1954, SPRINZ et NELSON isolaient deux cas sur 630 biopsies à l'aiguille. En 1960 CATTAN estimait ce nombre à 85.

En 1967 VON SCHILLINGER retrouvait environ 200 cas dans la littérature mondiale.

2 / REPARTITION ETHNIQUE ET GEOGRAPHIQUE

La maladie de DUBIN-JOHNSON touche toutes les races avec une fréquence remarquable pour les Porto-Ricains : WOLF rapporte deux familles de 8 membres et ARIAS une famille de 3 membres.

Selon ASKIRELJI cette fréquence se retrouve chez les Juifs d'origine Persane (12 cas).

Elle a été décrite par contre, une seule fois chez un Noir.

C'est une affection qui existe dans à peu près tous les pays : U.S.A., CANADA, BRESIL, ALLEMAGNE, ANGLETERRE, SCANDINAVIE, FRANCE. Et dans ce dernier pays, elle a été rapportée deux fois chez des Algériens (9,61).

3 / SEXE

En 1958, DUBIN sur 47 cas retrouvait 38 hommes et 9 femmes. En 1967 VON SCHILLINGER sur 140 cas notait 100 hommes pour 40 femmes. Actuellement, on pense que cette prédominance masculine tend à disparaître au fur et à mesure que les cas décrits sont plus nombreux (61).

4 / AGE

L'âge au moment où la maladie a été diagnostiquée varie de 2 ans (41) à plus de 70 ans (60).

5 / INCIDENCE FAMILIALE

Le caractère familial de l'affection est certain. VON SCHILLINGER en 1967 retrouvait une incidence familiale dans 25 % des cas, dont 10 % concernent des descendants.

Une enquête familiale a été faite dans 3 cas sur 5.

Une année plus tard, PIARD retrouve une histoire familiale dans 30 % des cas.

S E M E T O L O G I E G L O B A L E

A- DEBUT

1) Age d'apparition

Les premiers troubles apparaissent dans 90 % des cas avant l'âge de 30 ans selon CHEVREL et PIARD. VON SCHILLINGER estime que dans plus de 50 % des cas l'âge d'apparition est compris entre 10 et 25 ans, avec un maximum à la puberté chez l'homme. Sur 55 cas DUBIN a noté chez 17 d'entre eux que les troubles sont apparus dans les 10 premières années de la vie dont 7 à la naissance, soit environ 50 %. DUBIN estime par ailleurs qu'à l'âge de 20 ans, les malades ont noté au moins une fois l'apparition de l'ictère.

2) Mode d'installation

DUBIN décrit 3 types de début :

- Insidieux dans 40 % des cas.
- Bruyant dans 40 % des cas, simulant une hépatite virale.

- Révélé par des affections intercurrentes ou par des "Stress" multiples dans 20 % des cas.

3) Facteurs déclenchants

L'ictère de DUPIN-JOHNSON est souvent déclenché par une affection intercurrente, un traumatisme psychique ou somatique, par la grossesse.

Sur 50 cas DUPIN retrouve 10 cas où la maladie a été extériorisée par un facteur surajouté :

- Dans 2 cas par la grossesse
- Dans 1 cas par une infection respiratoire
- Dans 1 cas par une scarlatine
- Dans 1 cas par une typhoïde
- Dans 1 cas par une mononucléose infectieuse
- Dans 1 cas par une vaccination
- Dans 1 cas par une intervention sur hernie
- Dans 1 cas par un traumatisme psychique
- Dans 1 cas par une "réaction anxieuse".

De même la notion d'alcoolisme a été retrouvée dans quelques observations.

B- EXAMEN CLINIQUE

Isolé dans 25 % des cas, l'ictère de DUBIN-JOHNSON s'accompagne souvent de signes généraux et fonctionnels.

1) Signes généraux

- L'asthénie et la fatigabilité en dehors de tout effort sont observées dans environ 50 % des cas selon DUBIN.

- La fièvre est notée dans environ 16 % des cas. Il s'agit en général d'un léger mouvement fébrile qui survient en même temps que l'ictère, accompagné quelquefois de frissons, et qui disparaît en quelques jours.

Ces deux signes sont les plus constants.

En effet, on a signalé quelquefois de la céphalée(28), du prurit(41), des arthralgies (47), une note dépressive plus ou moins marquée (28, 4)

2) Signes fonctionnels

- Les douleurs abdominales

Selon DUBIN, dans 77 % des cas elles

sont localisées à l'hypochondre droit. Le plus souvent elles affectent l'aspect d'une gêne qui s'accroît plus ou moins à l'effort. Très rarement, elles prennent le caractère d'une colique hépatique franche (23, 52), ou bien se localisent à l'épigastre (17).

- Les nausées ou vomissements sont signalés dans 35 % des cas.

- L'anorexie dans 25 % des cas.

- La diarrhée est présente dans 13 % des cas selon DUBIN .

3) Signes physiques

- L'ICTERE

Présent dans tous les cas, il revêt deux aspects :

- subictère conjonctival ignoré très souvent du malade, signalé par l'entourage ou de découverte fortuite lors d'un examen médical. Il fait place à l'ictère lors des poussées. Cet aspect peut durer très longtemps.

- Ictère franc cutanéomuqueux inaugurant quelquefois la maladie. Au cours de la grossesse, cet ictère s'intensifie particulièrement au cours du troisième trimestre.

- L'HÉPATOMÉGALIE a été notée dans 50 % de cas par DUBIN. Lorsqu'elle existe, cette hépatomégalie, est modérée dépassant rarement 3 cm. CAROLI signale cependant une hauteur de 9 cm dans un cas.

Le foie est lisse, ferme, légèrement sensible. Cette sensibilité a été retrouvée dans 36 % des cas par DUBIN.

- LA SPLENOMÉGALIE est presque toujours absente. Notée dans 6 % des cas par DUPIN, elle se résume en général à une pointe de rate.

- LES URINES sont foncées dans 50 % des cas (28). Elles augmentent d'intensité avec l'ictère.

- LES SELLES sont décolorées dans environ 12 % des cas (28).

DONNEES_DE_LABORATOIRE

A - BILAN BIOLOGIQUE /

Dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, les troubles biologiques fondamentaux portent sur la bilirubine et sur l'épreuve à la Brome-Sulfone-Phtaleïne (BSP).

1) L'HYPERBILIRUBINEMIE

Elle est constante, plus ou moins modérée, variant de 20 à 150 mg % dans la statistique de PIARD. Elle est de type mixte, portant à la fois sur la fraction libre et sur la fraction conjuguée avec prédominance de-
pendant de cette dernière : environ 60 % de la bilirubine totale avec des variations allant de 26 % à 86 %.

2) L'EPREUVE A. L' BSP

- Selon la technique de ROSENTHAL et WHITE

Elle montre une rétention plasmatique supérieure à 10 % à la 45ème minute dans 90 % des cas selon CAROLI. Cette rétention peut-être de 100 % (43). Selon DUBIN, elle est supérieure à 20 % dans environ 50 % des cas. Dans d'autres cas, l'épuration plasmatique de la BSP a été normale (1, 51, 79).

- Selon la technique de NYS et CAROLI

L'injection I.V de 270 mg de BSP et le dosage de ce colorant dans le sang aux 10ème, 30ème, 75ème, et 120 ème minute permet d'obtenir une courbe particulière, quasi-pathognomonique de l'affection selon CAROLI, parce qu'elle n'a jamais été rencontrée dans les autres ictères parenchymateux ou obstructifs.

En effet, après une décroissance assez rapide du taux sérique du colorant, celui-ci passe par un minimum entre la 30ème et 45 ème minute, pour prendre secondairement une allure ascendante.

3) ACCESSOIREMENT

- Les tests de floculation peuvent être perturbés:
 - le test de HANGER à la céphaline-chbblés-térol a été positif dans environ $1/3$ des cas variant de ++ à ++++ dans la statistique de DUPIN en 1958.
 - le test de MAC-LAGAN au thymol, toujours selon DUPIN, est élevé dans 50 % des cas, supérieur à 4 unités.
- Les phosphatases alcalines sont parfois augmentées de façon modérée. DUPIN retrouve quatre fois cette élévation sur les 30 cas où elles ont été dosées.
- Tous les autres tests sont normaux, en particulier : les protéines sériques et le protéinogramme, les transaminases sériques, le cholestérol total et estérifié, le fer sérique, le test au galactose et au glucose. CAROLI insiste sur la valeur de l'épreuve au VERT D'INDO-CYANINE qui est normale dans cette affection.
- Les examens hématologiques, en particulier les tests d'hémolyse sont normaux dans tous les cas où ils ont été effectués.

4) DANS LES URINES

- La recherche des pigments biliaires est positive dans 90 % des cas dans la statistique de PIARD.
- Les sels biliaires sont présents dans 70 % des cas selon le même auteur.
- L'urobilinogène est augmenté dans 66 % des cas selon DUBIN.
- Une mélanurie constante, ou intermittente a été retrouvée par quelques auteurs (15, 20, 19, 49, 52, 65, 71).
- Une élévation du taux urinaire des porphyrines a été signalée dans un cas par SPRINZ et NELSON.

5) DANS LES SELLES

- Le stercobilinogène fécal dosé dans 13 cas (28) a toujours été normal .

B /BILAN RADIOLOGIQUE /

1) LA CHOLECYSTOGRAPHIE ORALE

Elle a été réalisée dans à peu près tous les cas. Mais elle a donné des résultats variables :

- Dans la majorité des cas, il y a un défaut d'opacification de la vésicule biliaire, malgré la répétition de l'examen (4 fois dans certains cas rapportés par DUBIN, 6 fois dans un cas rapporté par MANDEMA).

- Dans de rares cas cependant, elle a pu être faiblement visualisée ou même correctement visualisée (19,60).

Le plus souvent, l'opacification de la vésicule se fait alors tardivement, même après une injection de très importante dose de produit de contraste (double dose).

2) LA CHOLANGIOGRAPHIE INTRA-VEINEUSE

Elle donne des résultats superposables à ceux fournis par la cholécystographie orale.

En 1968, PIARD avançait le chiffre de 5 lithiases vésiculaires radiologiquement diagnostiquées mais aucune lithiase de la voie biliaire principale.

D O N N E E S
- - - - -

A N A T O M O P A T H O L O G I Q U E S
- - - - -

" Sur biopsie hépatique, la découverte d'une pigmentation dense du parenchyme cellulaire dans la zone centro-lobulaire dans un foie par ailleurs histologiquement normal, est pathognomonique de l'ICTERE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE ".

(DUBIN, "AMERICAN JOURNAL MEDICINE", 1958).

I / DONNEES MACROSCOPIQUES

1) DONNEES GENERALES

L'étude anatomique du foie et des voies biliaires dans la maladie de DUBIN-JOHNSON a été réalisée par trois méthodes :

- La laparoscopie

En 1958, DUBIN faisait mention d'un cas diagnostiqué à la laparoscopie. Cette méthode a été plus utilisée après la mise au point sur la maladie par DUBIN en 1958.

- La laparotomie exploratrice

C'est en fait, la méthode qui était le plus souvent utilisée, surtout dans un but diagnostique : la confusion avec un ictère obstructif étant possible, comme en témoigne la radiologie dans cette affection. Elle permet également de pratiquer une biopsie large.

En 1966, SCHOENFELD estimait à 60 % le taux de la parotomies exploratrices effectuées.

- La biopsie à l'aiguille est en fait la méthode la plus utilisée actuellement parce que moins traumatisante.

2) ASPECT MACROSCOPIQUE DU FOIE

En règle générale, le foie est de volume normal. Sur 27 laparotomies, DUBIN a noté une hypertrophie dans 9 cas. BROWN et SHNITKA rapportent un cas avec foie petit et capsule épaissie.

La couleur du foie est très variable dans la littérature : foie noir, vert noirâtre, gris foncé ou ardoisé, acajou foncé, bleu pourpre; et le même aspect est retrouvé sur la tranche de section.

Dans tous les cas où il a été décrit, le foie a été rapporté comme lisse, ferme, régulier. DUBIN cependant, fait mention d'un cas où le foie avait une tendance à la nodosité. KERMAREC relève un aspect polykystique dans un cas très récent.

3) ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES

En règle générale la vésicule et les voies biliaires sont normales. Toutefois VON SCHILLINGER trouve en 1967, sur 140 cas étudiés, 16 vésicules lithiasiques, dont 4 chez des malades de moins de 20 ans. Par contre, la voie biliaire principale était libre de tout calcul .

4) LA RATE

Très rarement hypertrophiée, elle a présenté une coloration très noire, comme celle du foie, dans le cas de CAROLI et a permis l'extraction du pigment pour une étude histochimique et spectrographique.

II / DONNEES MICROSCOPIQUES

1) MICROSCOPIE OPTIQUE

- L'architecture lobulaire est conservée dans tous les cas. Les travées cellulaires sont régulières. L'espace porte est normal, présentant un liseré conjonctif bien vascularisé.

- Les hépatocytes ont conservé une structure normale. Le trait caractéristique est une surcharge pigmentaire intracytoplasmique de couleur sombre, à

prédominance centro-lobulaire.

- Cette pigmentation présente une coloration variable selon les cas décrits, mais très souvent sombre: noire, brune, marron surtout, jaune, ocre, vert. Sa répartition à l'intérieur de la cellule est variable également, avec cependant une tendance à la concentration au pôle biliaire de l'hépatocyte. Elle se présente sous forme de granules pigmentaires grossiers à contours le plus souvent réguliers, de taille variable, réalisant de véritables amas : CAROLI les désigne sous le nom de PIGMENT I; ou bien sous forme de grains fins dispersés dans le cytoplasme : c'est le PIGMENT II de CAROLI.

Tel est l'aspect histologique habituellement rencontré dans la maladie de DUBIN-JOHNSON.

Dans certains cas, des anomalies d'importance variable ont été rapportées dans la littérature :

- VON SCHILLINGER en 1967 a relevé sur 140 cas :
 - Une discrète dégénérescence partielle des hépatocytes dans 13 % des cas.
 - Une discrète fibrose portale dans 16 % des cas .
 - Dans 18 % des préparations histologiques, les cellules de KUPFFER renfermaient le pigment en quantité variable.

- SPRINZ et NELSON, BROWN, et WOLF signalent une infiltration portale avec lymphocytes et macrophages en nombre élevé, chargés de pigment. Le dernier auteur constate aussi une dégénérescence grasseuse avec ballonnisation du noyau par dépôt de glycogène.

- NEZELOF rapporte un cas avec quelques microthrombi biliaires; et HOFFSTETER note un degré de cholestase et de stéatose.

- STEFANOVIC a observé dans deux cas un aspect cirrhotique au cours de l'évolution.

2) MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Le microscope électronique a révélé dans la plupart des observations où l'ultra-structure du foie a été étudiée, des altérations cellulaires plus ou moins importantes.

- Les cellules de KUPFFER ont un aspect normal. Les images de pigmentophagie observées en microscopie optique sont retrouvées (33, 76).

- Les hépatocytes présentent une membrane cellulaire avec différenciations normales. Il n'existe pas d'altérations nucléaires ni d'images de rétention biliaire. Cependant MINIO et HOFFSTETER ont observé une altération du pôle vasculaire de la cellule et quelquefois de l'endothélium sinusoidal avec déversement d'organites cytoplasmiques dans l'espace de DISSE.

- Les organites intracytoplasmiques sont en règle générale normaux. Cependant, selon PAGES et BALDET, on note dans un grand nombre de cas, une hypertrophie avec vacuolisation du réticulum lisse et parfois une fragmentation du réticulum granuleux. Les mitochondries montrent souvent des signes de souffrance non spécifiques : augmentation de volume, turgescence et effacement des crêtes (57), parfois dégénérescence vacuolaire avec présence d'inclusions fibrillaires selon MINIO. L'appareil de GOIGI est quelquefois dilaté (5, 57).

- Les grains pigmentaires, intracytoplasmiques, apparaissent de taille variable (2 à 5 microns), d'aspect polymorphe et hétérogène : nodules arrondis, amas polylobés, zones granuleuses sans limite nette.

On a décrit à leur niveau des vésicules finement cerclées, renfermant un matériel de faible densité électronique; parfois elles sont optiquement vides (30, 55, 19). De même, on y a décrit des granules opaques de 0,02 à 0,2 microns. Enfin on rencontre dans ces formations un matériel très dense aux électrons qui constitue la matrice du pigment.

Au total, il y a donc dans ces pigments trois composants au moins de densité électronique différente.

La topographie de ces granules semble actuellement bien définie : la plupart des auteurs admettent avec ESSNER et NOVIKOFF que ces grains occupent dans l'hépatocyte la place des lysosomes. Ils sont, comme les lysosomes, limités en périphérie par une membrane limitante simple. Et comme eux, ils présentent une intense activité phosphatasique acide. Certains auteurs pensent que ces amas pigmentaires représentent une accumulation de catabolites dans des lysosomes géants.

Par contre ISCHIDA admet une localisation mitochondriale pour ces pigments, avec possibilité de transformation secondaire des mitochondries en lysosomes.

- La nature de ce pigment est depuis la description de la maladie, l'objet d'une discussion encore ouverte comme en témoignent les théories pathogéniques proposées par certains auteurs.

T H E O R I E S P A T H O G E N I Q U E S

A - NATURE ET ORIGINE DU TROUBLE DANS LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON

1) NATURE DU TROUBLE

Depuis la description de la maladie en 1954 par DUBIN et JOHNSON, on sait que cette affection résulte d'un trouble de la fonction excrétoire du foie. Ce trouble est attesté par l'existence d'anomalies biologiques qui sont :

- La présence dans le sang à un taux généralement modéré de bilirubine glycuco-conjuguée (bilirubine directe).
- La rétention anormale dans le sang de BSP conjugée.
- Le défaut ou l'absence d'opacification de la vésicule et des voies biliaires par les produits de contraste.
- L'absence en microscopie électronique de matériel biliaire intra-canaliculaire (57).

Ces produits, qui normalement doivent être excrétés dans la bile, sont paradoxalement déversés dans le courant sanguin.

- Certaines expérimentations ont permis d'établir que ces anomalies sont le résultat plus précisément d'un trouble de l'excrétion hépatocyto- canaliculaire.

ARIAS en 1961 et SCHOENFIELD en 1963 ont montré que les mécanismes de la glycuco-conjugaison ne sont pas perturbés dans l'ictère chronique de DUBIN-JOHNSON.

- Le premier par l'étude "IN VITRO" de l'activité glyconronyl-transférase sur un fragment de foie prélevé sur un malade atteint de l'affection.

- Le deuxième par l'obtention dans les urines de dérivés glycuroniques du MENTHOL et du SALICYLAMIDE après ingestion orale de MENTHOL et SALICYLAMIDE .

- L'EPREUVE A LA BSP selon la technique de NYS et CAROLI a fourni des résultats identiques à CHARBONNIER et BRISBOIS en France, à MANDEMA et Coll. en Hollande.

En effet, indépendamment, ces auteurs ont obtenu la même courbe d'épuration plasmatique. Cette courbe objective deux pentes : la pente P₁ descendante jusqu'à la 45ème minute, la pente P₂ ascendante à partir de la 45ème minute et se poursuivant au-delà de la 120ème minute.

Entre la 30ème et la 45ème minute la chute se fait plus lentement.

Ces auteurs tirent les conclusions suivantes : "l'ascension secondaire de la courbe est le reflet d'une régurgitation de BSP métabolisée dans le sang à partir de la cellule hépatique".

Et pour MANDEMA la chute plus lente de la concentration plasmatique de BSP suggère un retard dans l'excrétion de la BSP métabolisée, comme en témoigne la présence très tardive de BSP métabolisée dans la bile.

- LES ETUDES CHROMATOGRAPHIQUES du sang (21) et des urines (51) ont montré que cette BSP métabolisée était sous forme conjuguée : cette conjugaison se fait avec certains acides aminés tels que la glycine, l'acide glutamique, la cystéine et le glutathion.

- ARI'S a étudié le TRANSPORT MAXIMA DE LA BSP dans la cellule hépatique et a trouvé que ce transport était remarquablement réduit dans cette maladie.

- SCHOENFIELD, par L'EPREUVE DE CHARGE A LA BILIRUBINE ET à la BSP, obtient des résultats identiques à ceux de CHARBONNIER et MANDEMA.

Par contre L'EPREUVE AU VERT D'INDOCYANINE est normale; le même résultat a été retrouvé par CAROLI et Coll.

Pour cet auteur, "la remontée secondaire de la bilirubine et de la BSP, l'absence de remontée secondaire du vert d'indocyanine suggèrent que le reflux se fait de la lymphe vers le courant sanguin".

En résumé : dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, la captation et la conjugaison par la cellule hépatique se font normalement. Par contre, il existe très vraisemblablement un affaiblissement dans les mécanismes de transport des produits conjugués et une régurgitation paradoxale de ces produits dans le courant sanguin à partir de la lymphe.

2) ORIGINE DU TROUBLE

Tous les auteurs pensent que ce trouble excrétoire est lié à un déficit enzymatique héréditaire. Il existerait probablement des anomalies de certains enzymes lysosomiques (43) comme en témoignerait la présence du pigment à ce niveau en microscopie électronique.

- Deux arguments plaident dans ce sens :

- Le caractère familial de l'affection

- Un élément de pathologie comparée :

GIBILAN a remarqué que certaines intoxications végétales de la brebis reproduisaient un tableau anatomo-clinique comparable à celui observé dans la maladie de DUBIN-JOHNSON. Les troubles disparaissent après suppression du toxique qui agirait

comme inhibiteur enzymatique.

B - NATURE ET SIGNIFICATION DU PIGMENT HEPATIQUE

1) NATURE DU PIGMENT

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que ce pigment n'est ni de la bile, ni du fer, ni du glycogène, ni des acides nucléiques.

La revue de la littérature nous permet de relever trois tendances :

- LA THEORIE LIPOFUSCHINIQUE admise par DUBIN, ESSNER, NOVIKOFF, PAGES et BALDET, et la plupart des auteurs.

- LA THEORIE MELANIQUE soutenue essentiellement par CAROLI et ses Coll. suivis de CHEVREL, BYNUM, COPPO, et LEHTINEN, MASUDA, CATTAN, SALLET, SONNET.

- LA THEORIE MIXTE suggérée par GANTER, LEVRAT, BRETTE et PIARD.

a) La théorie lipofuschinique

Les auteurs se fondent beaucoup plus sur la variabilité des propriétés physiques du pigment et de certaines réactions histochimiques que sur la constance de réactions non spécifiques d'ailleurs aux lipofuschines (affinités assez nette pour les colorants basiques, réactions avec les colorants des graisses). Ces dernières réactions sont également obtenues avec les CEROIDES.

PEARSE explique la variabilité de certaines des réactions par l'inégale oxydation de ces corps qu'il suppose dérivés des lipides et des lypoprotéines par oxydation progressive et formation de hauts polymères insolubles. La pigmentation, la fluorescence, la basophilie, les propriétés réductrices, augmentent lors de ce processus, cependant que se perdent, par exemple, la colorabilité par les colorants des graisses, par l'acide périodique de SCHIFF, et même l'argento-réduction.

Les pigments dits "céroïdes" constitueraient le premier stade de cette évolution; les lipofuschines proprement dites seraient le stade évolutif suivant. Ces lipofuschines existent chez le sujet normal et augmentent lors de certains états : senescence, alcoolisme, dénutrition. Par ailleurs le foie participe normalement au métabolisme de ces substances .

LAMOTTE dans 5 cas de dénutrition d'étiologie diverse a observé une pigmentation comparable à celle de la maladie de DUBIN-JOHNSON par son intensité, ses caractères topographiques et histochimiques.

b) La théorie mélanique

Les arguments avancés par les auteurs sont les suivants :

- Existence d'un foie noir, et parfois d'une rate noire (18)
- Existence d'une mélanurie constante ou intermittente
- Les propriétés histochimiques et spectrographiques du pigment extrait de la rate et de celui extrait des urines sont les mêmes (18) et s'apparentent à celles des mélanines extraites de cheveux, de choroïde de boeuf, et de mélanosarcome (77,78,24,71).

CAROLI, WEGMANN et RANGIER, en plus des données histochimiques et spectrographiques, s'appuient sur les travaux d'ARIAS sur le "mouton mutant CORRIEDALE": ce mouton présente le même tableau biologique et histologique que la maladie de DUBIN-JOHNSON. Or chez ce mouton la nature mélanique de la pigmentation a été prouvée.

En 1965, au colloque du 6 Février de l'Hôpital Saint-Antoine, CAROLI établissait que le pigment de la maladie de DUBIN - JOHNSON est une mélanine d'un type particulier : L'ADRENO-CHROME POLYMERISE.

Cette mélanogénèse est atypique et serait liée très vraisemblablement au métabolisme intra-hépatique de L'ADRENALINE.

Au terme de ces travaux, il proposait pour cette affection la terminologie de "MELANOSE HEPATIQUE".

c) La théorie mixte

GANTER pense qu'il faut reconnaître dans la maladie de DUBIN-JOHNSON deux types possibles de pigment :

- L'un de type mélanique
- L'autre voisin des lipofuschines

LAGERON souligne que mélanines et lipofuschines ont des propriétés communes telles la basophilie et les propriétés réductrices. Les caractères différentiels permettant de distinguer ces deux types de substances ne sont en fait que des nuances difficilement appréciables.

Et les tests de mise en évidence de la mélanine ont été précisés à partir d'un type bien particulier de mélanine : La mélanine cutanée. Des travaux récents ont démontré l'extraordinaire polymorphisme de ce pigment. D'autre part, les mélanines comportent "IN-VIVO", une "coque" lipido-proteïque dont on ne peut les séparer sans qu'elles soient profondément modifiées. Cette enveloppe pourrait empêcher les réactifs histochimiques d'atteindre les pigments, faussant ainsi les résultats.

Cependant, PIARD ajoute un argument de grande valeur à cette théorie dualiste. Cet argument est fondé sur la grande ressemblance qui existe entre le pigment de la maladie de DUBIN-JOHNSON et celui de "LA MELANOSE COLIQUE". Or les travaux histochimiques de CABANNE et COUDERC ont établi la dualité du pigment de la mélanose colique : l'un appartenant au groupe des mélanines, l'autre s'apparentant à celui des lipofuschines.

2) SIGNIFICATION DE LA PRESENCE DU PIGMENT DANS LES HEPATOCYTES.

En 1958, DUBIN disait : "on peut supposer que la présence du pigment dans les cellules hépatiques gêne les mécanismes d'excrétion ; je ne suis cependant pas sûr de cela. Je pense plutôt qu'il est le résultat d'un trouble de l'excrétion de certains types de lipofuschines".

Actuellement c'est l'avis de tous les auteurs : pour BRETTE "la surcharge pigmentaire serait consécutive à un trouble de la fonction excrétoire et apparaîtrait comme une des expressions d'une maladie hépatique plurirétentionnelle."

Pour PAGES et BALDET la surcharge pigmentaire comme les altérations des organites intracytoplasmiques traduiraient des perturbations dans les différentes voies métaboliques de la cellule, secondaires au trouble de l'excrétion. Les pigments représenteraient alors des déchets du métabolisme cellulaire, le plus souvent des lipochromes, mais aussi parfois des polyphénols oxydés du groupe des mélanines.

Cependant, la cellule hépatique, dans certains cas, peut récupérer temporairement et électivement ses capacités excrétoires au cours de l'évolution de la maladie. La surcharge pigmentaire, toutefois, reste inchangée le plus souvent .

Pour DUBIN la localisation centro-lobulaire du pigment est un argument en faveur de l'existence d'un gradient métabolique entre les deux zones du lobule hépatique.

Pour le même auteur les images de surcharge pigmentaire des cellules de KUPFFER seraient consécutives à une saturation des hépatocytes qui s'ouvriraient et déverseraient leur contenu à l'extérieur, ce contenu étant phagocyté par les cellules de KUPFFER.

En résumé : bien que partiellement éclairée, la pathogénie de la maladie de DUBIN-JOHNSON demeure encore bien obscure.

D I J G M O S T I C
- - - - -

Le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON repose sur la confrontation des enseignements tirés de la clinique des données de laboratoire, et de l'examen histopathologique. Ces trois modes doivent se compléter pour asseoir le diagnostic. Toutefois DUBIN affirme que "la constatation, sur biopsie hépatique, d'une pigmentation dense du parenchyme cellulaire dans la zone centro-lobulaire dans un foie par ailleurs histologiquement normal, est pathognomonique de l'ictère chronique idiopathique".

Bien plus, SPRINZ ajoute : "la coloration noire ou vert foncée du spécimen macroscopique était si caractéristique dans l'un de nos cas que NELSON en fit le diagnostic par la seule vue de la biopsie fraîche".

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL se pose essentiellement sur le plan clinique. Principalement avec l'ictère par obstruction et les autres ictères chroniques familiaux. A un moindre titre avec d'autres ictères : ictère hémolytique, ictère par hépatite.

1) L'ICTERE HEMOLYTIQUE

L'aspect clinique est le caractère familial de la maladie de DUBIN-JOHNSON peuvent simuler une maladie hémolytique. Mais diverses investigations permettent de facilement l'exclure. En effet, dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, on ne constate pas d'anémie ni de réticulocytose; la résistance globulaire est normale, le test de COOMBS négatif, le temps de survie des hématies non perturbé, et l'excrétion d'urobilinogène fécal de valeur régulière. Cependant, dans l'ictère hémolytique les cellules parenchymateuses peuvent contenir de l'hémosidérine qui apparaît sous forme de pigment brun finement granuleux sur les coupes colorées par les méthodes classiques comme l'hématoxyline-éosine. Et la coloration au bleu de prusse confirme nettement que le pigment étudié est de l'hémosidérine.

Cette coloration ainsi que la coloration de PERIS sont toujours négatives dans la maladie de DUBIN-JOHNSON.

2) L'HEPATITE VIRALE

- En particulier dans sa forme cholestatique selon VON SCHILLINGER dans 40 % des cas, au cours de l'exploration clinique, l'ictère de DUBIN-JOHNSON a été pris pour une hépatite. En effet, des signes tels que asthénie, céphalée, fébricule, douleurs de l'hypochondre droit, nausées ou vomissements, hépatomégalie modérée ou sensibilité hépatique peuvent se voir au cours de deux affections. Cette similitude peut être appuyée quelquefois par l'existence de tests de floculation positifs et de signes mineurs d'inflammation et de nécrose focale à l'histologie. Cependant, une forte rétention de BSP est inhabituelle dans l'hépatite virale de même que l'absence d'opacification de la vésicule biliaire. Par ailleurs, dans la maladie de DUBIN-JOHNSON les transaminases sériques de même que l'électrophorèse des protéines se sont toujours révélées normales. Le dernier mot revient toujours à l'histologie qui objective la pigmentation si particulière à la maladie de DUBIN-JOHNSON.

3) L'ICTERE PAR OBSTRUCTION

Il est beaucoup plus difficile à éliminer, d'autant plus qu'il s'associe à une symptomatologie trompeuse des images radiologiques évocatrices. En effet, l'association d'un ictère intermittent et de douleurs de l'hypochondre droit avec urines foncées, selles quelquefois décolorées, augmentation de la bilirubine directe dans le sang, valeurs normales des tests de fonction hépato-cellulaire, et surtout défaut d'opacification de la vésicule biliaire évoque tous un ictère obstructif.

DUBIN dans sa revue sur 50 cas a noté que 31 patients avaient subi une laparotomie exploratrice dont l'un des buts était de vérifier l'état de la vésicule et des voies biliaires. De même une cholecystectomie a été souvent réalisée (79,70,51,47).

Néanmoins l'attention du médecin peut être éveillée par l'histoire d'un ictère périodique apparu tôt dans la vie et par une histoire semblable dans la famille directe.

Les phosphatases alcalines peuvent être utiles dans ce cas parce que élevées dans l'ictère obstructif et normales ou seulement augmentées modérément dans l'ictère chronique idiopathique.

CAROLI insiste sur la valeur diagnostique de l'épreuve couplée BSP-VERT D'INDOCYANINE qui fournit des courbes particulières, jamais rencontrées dans aucun autre ictère qu'il soit obstructif ou parenchymateux .

Finalement la ponction biopsique du foie, en montrant la pigmentation caractéristique, écartera facilement l'ictère par obstruction et rétablira le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON.

Mais même ici la prudence est nécessaire : dans quelques cas d'ictère chronique idiopathique, le pigment cellulaire a été confondu avec le pigment biliaire et un diagnostic histologique erroné de stase biliaire a été porté. Car si dans l'ictère par obstruction le pigment biliaire apparaît d'abord sous forme de thrombi dans les canalicules biliaires, il pourra, dans une autre phase, se présenter sous forme de gros grains éparpillés dans le parenchyme cellulaire et les cellules de KUPFFER. La confusion sera alors d'autant plus facile qu'il existe parfois sur le même fragment biopsique à la fois une pigmentation hépatique de type DUBIN-JOHNSON et thrombi-biliaires intra-canaliculaires (37,41).

Mais l'étude histochemique de la pigmentation ainsi que l'analyse en microscopie électronique écarteront définitivement une obstruction biliaire.

Par ailleurs, il est exceptionnel que chez le même malade, la clinique, la biologie et l'histologie aboutissent à un diagnostic erroné.

Quelle est alors la signification de la coexistence dans certains cas, d'une lithiase vésiculaire et de l'ictère chronique idiopathique ?

Selon VON SCHILLINGER, une étude statistique sur 71 laparotomies a montré une fréquence trois fois plus élevée de lithiase vésiculaire au cours de la maladie de DUBIN-JOHNSON. Pour cet auteur, il existe certainement une influence de la maladie sur la formation des calculs vésiculaires. Cependant la plupart des auteurs ne se prononcent pas.

4) LES AUTRES ICTERES CHRONIQUES FAMILIAUX NON HEMOLYTICIQUES

C'est souvent que, cliniquement, la maladie de GILBERT ou "cholémie familiale simple" simule un ictère de DUBIN-JOHNSON. En effet, dans l'une et l'autre on observe un ictère récurrent chez les personnes jeunes, une tendance familiale, asthénie, symptômes dyspeptiques, aggravation lors de maladies intercurrentes et une évolution sur toute la vie. Il existe cependant plusieurs différences remarquables entre les deux affections. Les urines foncées et la bilirubinurie qui surviennent dans l'ictère chronique idiopathique sont absentes dans la "cholémie simple familiale". Dans cette dernière la bilirubine sérique est toute ou presque toute sous forme non conjuguée, alors que dans l'ictère de DUBIN-JOHNSON la bilirubine conjuguée compte à peu près 60 % de la bilirubine totale.

La vésicule biliaire s'injecte à la cholecystographie dans la maladie de GILBERT et non dans la maladie de DUBIN-JOHNSON. L'excrétion de BSP est normale dans la première, diminuée dans la seconde. Enfin, le foie, histologiquement normal dans la maladie de GILBERT, est coloré par un pigment brun sombre siégeant dans les hépatocytes au cours de la maladie de DUBIN-JOHNSON.

- LE SYNDROME DE CRIGLER-NAJJAR est considéré par la plupart des auteurs comme une forme majeure de maladie de GILBERT. Il est caractérisé par un ictère d'apparition très précoce, manifeste dès le deuxième ou troisième jour de la vie; le foie et la rate sont normales, les urines et les selles sont normalement colorées. Il se complique très précocement d'un ictère nucléaire d'évolution fatale. Il est actuellement établi, qu'à la différence du syndrome de DUBIN-JOHNSON où il y a un déficit de l'excrétion hépatique, le syndrome de CRIGLER-NAJJAR résulte de l'absence ou de l'extrême insuffisance du système glycurono-transférase du foie, expliquant l'hyperbilirubinémie indirecte très élevée.

- LE SYNDROME DE ROTOR - MANAHAN - FLORENTIN

c'est un ictère à bilirubine mixte à prédominance conjuguée comme l'ictère de DUBIN-JOHNSON, mais dans lequel il n'existe pas de pigmentation hépatique en microscopie optique.

L'ictère, très souvent isolé, peut s'accompagner de signes dyspeptiques, d'asthénie, de douleurs abdominales et de bilirubinurie. Apparaissant tôt dans la vie, il évolue par poussées entrecoupées de rémissions pendant toute la vie; le pronostic en est excellent.

Cependant dans ce syndrome la rétention de BSP est plus forte que dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON, atteignant parfois 65 % de la BSP plasmatique (22,59,69). Par ailleurs cette BSP n'est pas sous forme conjuguée.

Et la cholecystographie orale de même que la cholangiographie I.V sont en règle normales. Cependant dans un cas SCHIFF n'a pu obtenir de visualisation des voies biliaires à l'angio-cholecystographie I.V. Ce résultat a été retrouvé par CHARBONNIER et BRISBOIS.

EXISTE-T-IL DES RAPPORTS ENTRE LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON D'UNE PART, LA MALADIE DE GILBERT ET LE SYNDROME DE ROTOR D'AUTRE PART ?

- Avec la maladie de GILBERT

Bien que DUBIN insiste sur l'autonomie de l'ictère chronique idiopathique liée à la présence de pigment intra-hépatique, il semble qu'il puisse exister des formes intermédiaires avec hyperbilirubinémie libre et dépôts pigmentaires dans les hépatocytes. En effet, HERMANN et Coll. ainsi que SAGHILD, ont décrit deux cas "d'hyperbilirubinémie constitutionnelle avec bilirubine non conjuguée dans le sérum et dépôt de pigment dans le foie". Ces deux cas de maladie de GILBERT cliniquement et biologiquement évidente, montraient en microscopie électronique, une pigmentation qui, sans être complètement superposable à celle de l'ictère de DUBIN-JOHNSON, en présentaient certains caractères tels qu'ils ont été décrits par ESSNER et NOVIKOFF.

- Avec le syndrome de ROTOR

La plupart des auteurs admettent actuellement qu'il existe une parenté certaine entre maladie de DUBIN-JOHNSON et Syndrome de ROTOR. En effet, certains arguments plaident dans ce sens :

- Le caractère familial des deux affections
- La coexistence dans une même fratrie des deux affections (1,14,57).
- Les similitudes cliniques et biologiques des deux syndromes.

Par ailleurs, HUNTER d'une part, MASUDA d'autre part, ont observé la disparition de la surcharge pigmentaire dans des cas authentiques de DUBIN-JOHNSON; le premier après hépatite virale, le second à la suite d'une hépatite sérique.

Enfin, ARIAS a mis en évidence en microscopie électronique, dans un cas de syndrome de ROTOR, une activité phosphatasique acide de même localisation cellulaire que dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON.

PAGES et BALDET toujours dans un cas de syndrome de ROTOR, ont décrit en microscopie électronique, une pigmentation qui rappelle une nature lipofuscinique comme dans l'ictère de DUBIN-JOHNSON.

Toutes ces données ont suggéré à certains auteurs dont ASCIONE et BUTT, l'hypothèse que les syndromes de ROTOR et de DUBIN-JOHNSON ne sont que des manifestations variées d'une même maladie métabolique.

ASCIONE, par ailleurs admet le passage d'une forme à l'autre : le syndrome de ROTOR serait le premier stade de la maladie plus ou moins capable de s'extérioriser secondairement sous la forme d'une maladie de DUBIN-JOHNSON.

De l'étude en microscopie électronique ayant porté sur 3 cas de maladie de GILBERT, 2 cas de syndrome de ROTOR, et 3 cas de maladie de DUBIN-JOHNSON, dans lesquels ont été notées des inclusions pigmentaires, MINIO, MAGNENAT et GAUTIER concluaient à la "parenté des 3 types de syndrome et sans doute du caractère trop schématique de la classification actuelle des ictères chroniques familiaux non hémolytiques".

5) Enfin, mention est faite dans la littérature de l'existence "d'hépatose lipochrome sans ictère" (66) et "d'ictère de DUBIN-JOHNSON asymptomatique".

Pour LAMOTTE, si on admet l'indépendance de la pigmentation et du trouble excrétoire comme l'atteste le syndrome de ROTOR, "on doit envisager avec la plus grande réserve les observations d'hépatose lipochrome sans jaunisse", d'autant plus que l'aspect lipochronique du foie est souvent retrouvé dans certaines dénutritions.

6) POUR clore cette étude diagnostique, nous rappellerons avec BYNUM que "l'existence d'une mélanurie associée à un ictère ne doit plus être considérée comme synonyme de mélanosarcome malin avec envahissement métastatique secondaire du foie".

E V O L U T I O N

P R O N O S T I C

T R A I T E M E N T

1) EVOLUTION

Si l'âge où le diagnostic est posé est très variable, la maladie de DUBIN-JOHNSON est une affection qui dure toute la vie .

Chez un même malade les examens pratiqués à des intervalles très longs sont généralement peu modifiés lors des poussées.

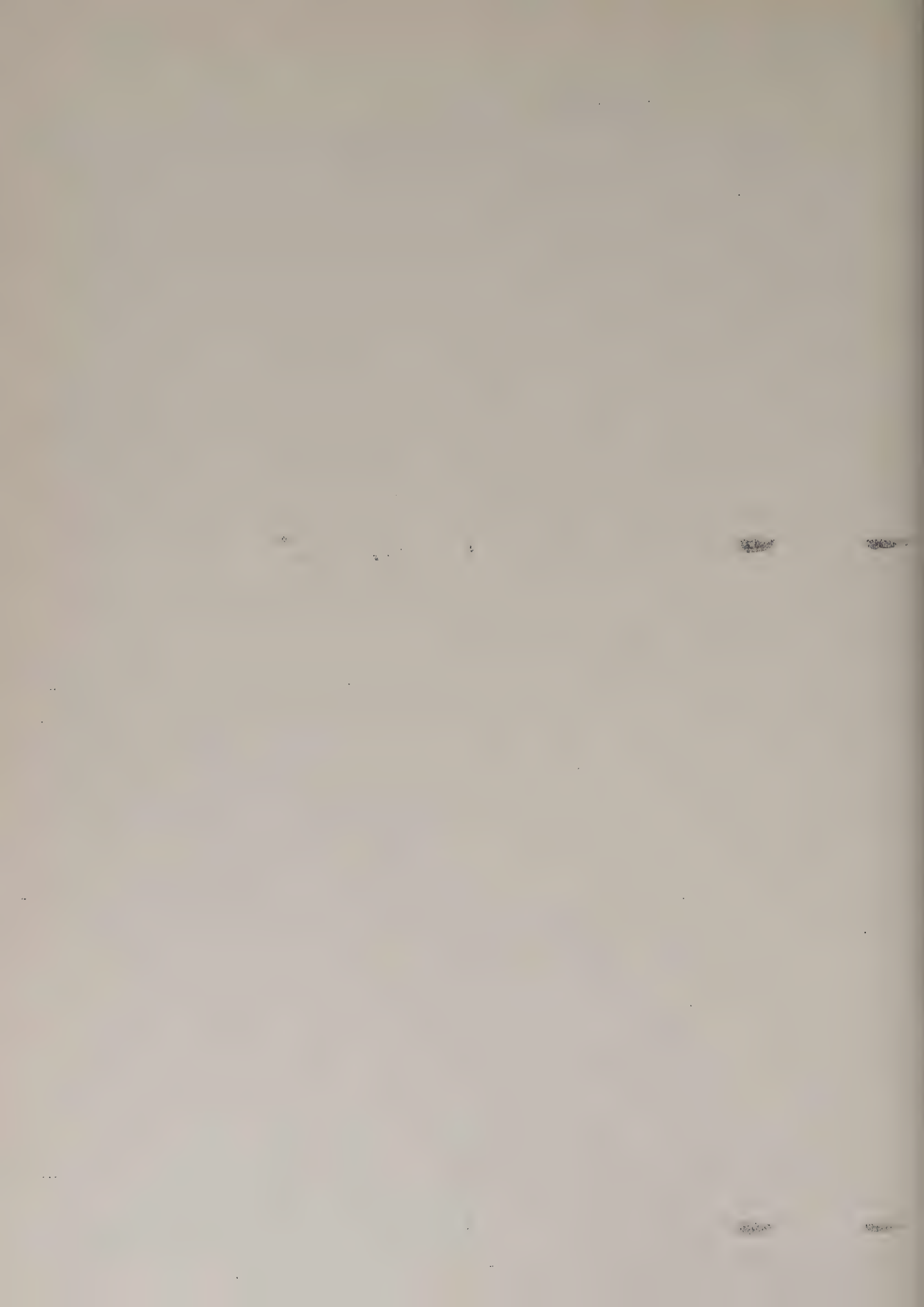
- L'ictère est chronique, variable d'intensité . ictère franc lors des poussées, il cède la place à un subictère conjonctival lors des rémissions. Le nombre des accès ictériques est également très variable. JOHN et KNUDTSON font mention d'un cas qui a présenté 12 accès en un an dont trois sévères. BRETTE note 5 poussées ictériques en deux ans et demi chez un malade.

- Les signes biologiques présentent de même des caractères fluctuants :

Les taux de bilirubine dans le sang, varient au cours de l'évolution de la maladie, reprenant des valeurs quasi-normales pendant les phases de rémission. De même l'épuration plasmatique de BSP peut être normale au cours des rémissions.

- La cholecystographie orale peut visualiser normalement la vésicule biliaire comme l'ont rapporté DUBIN, MOGENA, CAROLI.

- Cependant l'aspect histologique du foie dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, trait caractéristique, reste identique à lui-même. DUBIN souligne ce caractère de même qu'il insiste sur l'invariabilité du pigment intra-hépatocytaire. Néanmoins, STEFANOVIC a rapporté deux cas avec aspect cirrhotique du foie; et WOLF a noté une augmentation manifeste de la surcharge pigmentaire hépatocytaire de degré variable chez ses malades.



Ce fait a été retrouvé par SCHOENFELD sur biopsies pratiquées à 14 mois d'intervalle.

2) PRONOSTIC

Il est excellent comme le montre la longue durée d'évolution de la maladie chez de nombreux patients et d'absence d'atteinte progressive du parenchyme hépatique.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que l'ictère chronique de DUBIN-JOHNSON est une affection qui est très bien supportée par les malades et qui ne gêne en rien leurs activités. ASKIRELLI, cependant, a noté dans certains cas un petit syndrome dépressif.

Une mention spéciale doit être réservée à la survenue d'une grossesse au cours de la maladie.

En effet, s'il est admis que la gestation induit ou aggrave l'ictère dans la maladie de DUBIN-JOHNSON surtout au cours du troisième trimestre, il semble que, inversement, le pronostic de la grossesse soit réservé.

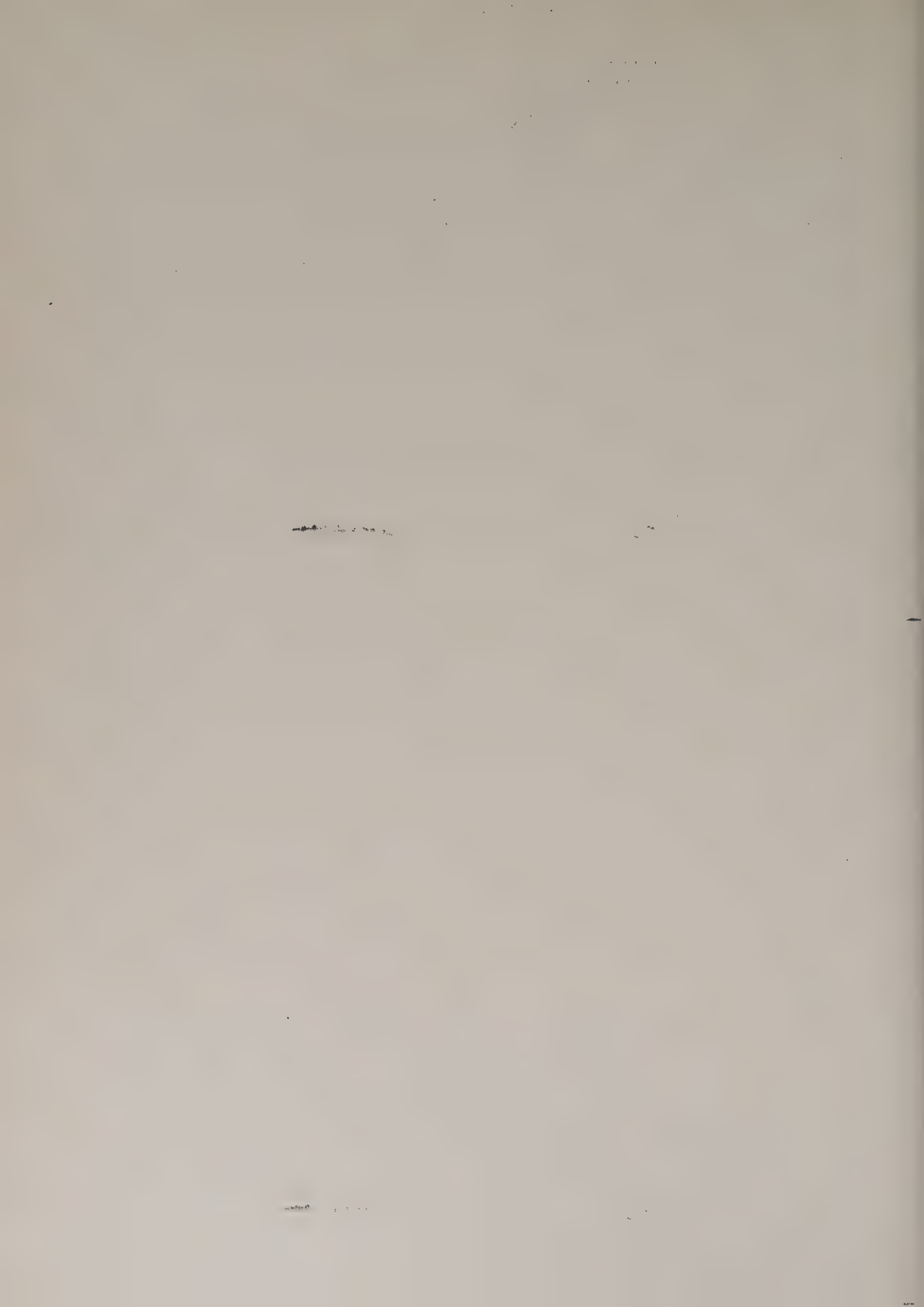
Selon DUBIN, chez 7 patientes ayant présenté une grossesse au cours de la maladie, il ya eu 4 nouveaux-nés normaux et 3 anormaux (la nature de ces anomalies n'a pu être précisée).

Dans un autre cas de grossesse, il y a eu accouchement normal mais l'enfant a présenté un ictère néo-natal (57).

Dans un autre cas, l'accouchement a été normal mais l'enfant mourut dans la période néo-natale.

JOHN et KNUDTSON rapportent le cas d'une femme qui a présenté 6 grossesses;

- Une grossesse s'est terminée par la naissance d'un enfant normal.
- Une grossesse, par un accouchement prématuré.
- Trois avortements.
- Une foetopathie malformative ("monstre").



CHAPITRE II

E T U D E A N A L Y T I Q U E

D E

N O S O B S E R V A T I O N S



MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

Entre 1967 et 1970 nous avons rassemblé 8 cas de maladie de DUBIN-JOHNSON hospitalisés et observés dans le Service du PROFESSEUR AIT-KHALED au C.H.U d'EL-KETTAR.

Ces huit cas se répartissent en deux familles.

- La première famille, originaire de la WILAYA D'AIGER, comprend 3 malades. Dans l'ordre chronologique de leur hospitalisation :

- Un adolescent âgé de 17 ans (Obs.n°1)
- Une soeur âgée de 10 ans (Obs.n°2)
- Une 2ème soeur âgée de 18 ans (Obs. n°3)

Les deux premiers malades ont subi trois hospitalisations, la dernière a été hospitalisée deux fois.

La durée de l'hospitalisation a été en moyenne de 2 mois.

- La deuxième famille, originaire de la WILAYA DE ANNABA, comporte cinq malades; toujours dans l'ordre d'hospitalisation.

- Un jeune homme de 21 ans (obs.n°4)
- Son petit frère âgé de 9 ans (obs.n°7)
- Sa soeur âgée de 19 ans (obs.n°6)
- Sa mère âgée de 45 ans (obs.n°5)
- Sa nièce âgée de 5 ans (obs.n°8).

A l'exception du premier malade de cette famille (obs.n°4) qui a subi une hospitalisation de 3 mois, les autres malades ont été hospitalisés pendant un mois environ.

Il n'y a eu malheureusement qu'une seule hospitalisation parce que ces malades habitaient très loin du centre hospitalier .

Pour tous ces malades nous avons pratiqué :

- UN BILAN CLINIQUE

qui précise en particulier

- l'âge de début
- la fréquence des épisodes ictériques
- l'influence d'éventuelles maladies intercurrentes.
- le degré de tolérance de la maladie.

- UN BILAN BIOLOGIQUE

- Bilan hépatique

(bilirubine totale conjuguée, tests de flocculation, phosphatases alcalines, transaminases sériques), principalement.

- Une épreuve à la B.S.P selon la technique de ROSENTHAL et celle de NYS et CAROLT.

- Bilan hématologique (hémogramme, V.S., tests d'hémolyse).

Ces derniers ont intéressé la deuxième famille uniquement.

- Bilan urinaire

- recherche de pigments biliaires

- recherche systématique répétée de mélanine .

- UN BILAN RADIOLOGIQUE

- cholecystographie orale

- cholangiographie I.V lorsque l'examen par voie orale ne visualisait pas la vésicule.

- UN BILAN ANATOMOPATHOLOGIQUE

✕ Laparoscopie (elle n'a pas été pratiquée chez la malade de l'obs.n°8).

- Biopsie hépatique et examen histologique

les études ultra-structurales et histochimiques n'ont malheureusement pu être réalisées à cause des difficultés d'ordre technique.

UNE ENQUETE FAMILIALE a été pratiquée au niveau des deux familles examinées.

Malheureusement, l'exploration n'a pas été complète (en particulier, absence de confirmation histologique lorsque la biologie a été positive).

Pour les huit malades :

- La recherche de la MELANURIE a été négative à plusieurs reprises.
- Le compte-rendu anatomopathologique est rapporté à la fin de chaque série d'observations, par famille, c'est-à-dire d'une part pour les malades des observations N^{os} 1, 2, et 3 ; et d'autre part, pour les malades des obs. N^{os} 4, 5, 6, 7, 8.

FAMILLE I

Obs. n°1

D...I....Hassan âgé de 17ans est hospitalisé le 24 Octobre 1967 pour "Ictère Persistant".

DEBUT

Le malade présente depuis la naissance un subictère conjonctival qui s'est accentué au cours des quatre dernières années. Cet ictère évolue par poussées de 5 à 6 semaines, survenant plusieurs fois par an, sans cause apparente, accompagné d'asthénie et d'émission d'urines très foncées.

L'interrogatoire retrouve facilement une notion d'ictère familial .

EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique s'avère pauvre :

- L'état général est bon, sans retard staturo-pondéral.
- L'ictère conjonctival est net;
- Les teguments sont légèrement colorés sans lésions de grattage.
- Il n'y a pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau I)

La numération globulaire, la formule leucocytaire, la V.S sont normales; de même que la crase sanguine, les protides totaux, le protéinogramme, le cholestérol, les phosphatases alcalines et les tests hépatiques de floculation. Par contre, la bilirubine totale est augmentée à 55 mg % avec prédominance de la fraction conjuguée.

Dans les urines, la recherche des pigments biliaires est positive , avec présence d'urobiline et urobilinogène.

L'épreuve classique à la B.S.P montre à ce moment là une rétention sanguine normale du colorant.

A la cholecystographie la vésicule biliaire est opacifiée normalement sans calcul visible.

Une laparoscopie suivie d'une biopsie ont confirmé le diagnostic. (Cf. compte-rendu à la fin des observations).

EVOLUTION

Une année plus tard, le malade est réadmis dans le service.

L'état général est toujours conservé, quoique le malade se plaigne d'une asthénie et d'une fatigabilité qui s'accroît avec l'ictère.

Il n'y a toujours pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie.

L'exploration biologique entreprise au cours de son séjour à l'hôpital a donné des résultats à peu près identiques, en dehors d'une augmentation modérée des transaminases.

La bilirubinémie suivie durant cinq mois montre une grande variabilité (Cf. Tableau I)

L'épreuve prolongée à la BSP selon la technique de NYS et CAROLI révèle une rétention sanguine anormale (Cf. Tableau 2) traduite par une courbe particulière. En effet à partir de la 45ème minute on assiste à une remontée secondaire qui se poursuit jusqu'à la 120ème minute pour redescendre enfin très lentement (Cf. Tableau 3).

La cholecystographie, cette fois, est négative.

La cholangiographie visualise à peine la vésicule biliaire mais pas les voies biliaires (Cf. Tableau 2).

Nouvelle laparoscopie et biopsie : même image que la première fois.

Une troisième hospitalisation a lieu en Janvier 1969;

L'ictère est toujours présent, les urines sont foncées, les signes fonctionnels sont à nouveau présents.

L'hyperbilirubinémie est à 48 mg % dont 28 de conjuguée.

Obs. n°2

D..I...Hanifa, soeur du premier malade, âgée de 10 ans, est hospitalisée sur notre demande le 30 Octobre 1967 en vue d'une exploration générale.

DEBUT

Elle, aussi, présente un subictère conjonctival depuis la naissance, mais elle a toujours été en bonne santé.

EXAMEN CLINIQUE

Il est normal en dehors d'un subictère conjonctival et d'une hépatomégalie dépassant de 3 cm le rebord costal.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 1 et 2)

Les résultats biologiques sont dans les limites normales pour la crase sanguine, la formule numération, la V.S le cholestérol, les protides totaux, les tests hépatiques de floculation, les transaminases sériques, les phosphatases alcalines.

Le taux de la bilirubine totale varie entre 19 et 45 mg ‰ avec prédominance de la fraction conjuguée (Cf. Tableau I).

Dans les urines, présence quasi-~~constante~~ de pigments biliaires.

La cholecystographie est négative.

A la cholangiographie, l'opacification de la vésicule biliaire est tardive et celle de la voie biliaire principale peu marquée.

EVOLUTION

Une année plus tard, la malade est réadmise,

L'état général est bon, l'ictère conjonctival persiste sans changement.

Les examens biologiques répétés ne révèlent qu'une légère hyperbilirubinémie totale oscillent entre 28 et 40mg ‰ avec cette fois prédominance de la fraction libre.

L'épreuve prolongée à la B.S.P., reproduit la même courbe que dans l'observation précédente (Cf. Tab. 3)

L'examen radiologique fournit les mêmes résultats que lors de la première hospitalisation.

La laparoscopie et la biopsie ne laissent aucun doute sur la nature de l'affection (Cf. Compte-rendu anatomopathologique)

En Janvier 1969, lors d'une troisième hospitalisation, les mêmes signes chroniques et biologiques sont retrouvés.

Obs.n°3

D..Fatma, soeur de la malade précédente, est âgée de 18 ans à son entrée dans le service le 20 Octobre 1968.

DEBUT

Chez elle, l'ictère n'avait jamais été remarqué avant son hospitalisation en Octobre 1966 dans un autre service pour Diabète Sucré.

Cet ictère avait été alors mis sur le compte d'une hépatite virale, mais le bilan biologique n'avait apporté alors aucune confirmation à ce diagnostic.

La bilirubinémie était en effet à 28,5 mg % à prédominance conjuguée (24,2 %), transaminases et tests de fonctionnement hépatique étaient normaux.

EXAMEN CLINIQUE

A l'entrée dans notre service, on constate un tableau clinique assez complexe :

La malade est décharnée présentant un diabète sucré avec atteinte oculaire et neuropathie diabétique débutante; une hémiathétose droite avec hémiparésie, telles qu'on les rencontre dans les encéphalopathies de l'enfance.

L'ictère conjonctival est à peine visible.

Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 1 et 2)

La formule numération est normale, la V.S accélérée, la glycémie à 3,4 g %.

Le taux de protides est normal, le protéinogramme montre une baisse de la fraction albuminique.

Les tests de MAC-LAGAN et de GROS sont négatifs;

Cholestérol, lipides totaux et test de BURSTEIN de valeurs normales.

-La bilirubinémie est à 20 mg % avec prédominance de la fraction libre.

-Dans les urines, en dehors du glucose, on trouve parfois de faibles quantités de pigments biliaires et d'urobilinogène.

-L'épreuve à la B.SP pratiquée à deux reprises montre une rétention importante du colorant avec sur la courbe une remontée secondaire à partir de la 45ème minute (Cf. Tableau 3)

-A la cholecystographie, la vésicule n'est pas opacifiée de même qu'à la cholangiographie, avec une non opacification des voies biliaires.

-Une laparoscopie et biopsie hépatique sont pratiqués : elles donnent les mêmes résultats que dans les cas précédents.

EVOLUTION

Réadmise en Janvier 1969, pendant un mois, le tableau clinique reste inchangé : l'ictère est discret, se résumant à un subictère conjonctival; la bilirubinémie est à 18 mg % dont 13 sous forme conjuguée.

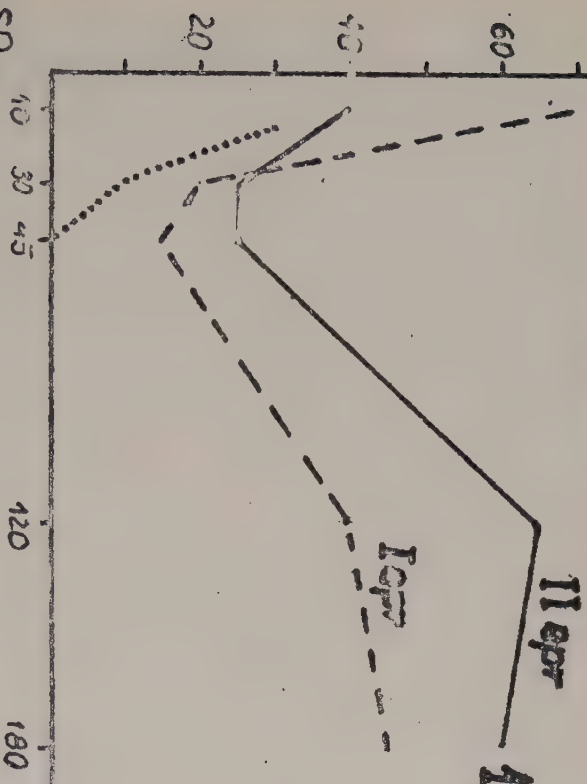
D. HASSEN

Date	Bilirubine serique /mg %/	Transa- minases /u. /	Proteines seriques /g %/	Tests hepatiques de floculation	Burstein /degres Vernes/	Lipides totaux /g %/	Cholesterol /g %/	Phosphatases alcalines Taux de protrombine	Fer serique	Fibrinogene	Galactosurie provoquee
24.10.67	55.1	431	12		0.7	4.6	0				
4.11	58.9	512	7.7								
25.11					4.4	6.5	0				
26.10.68	40	10	30	300	290	77					
28.11	30.4	15	15.4	230	400						
3.1.69	48	36	12								
9.1	90	54	36								
7.2	48	28	20	4	9	87					
29.3.	90	34	56								
31.10.67	323	306	4.7								
4.11	19	10.4	8.6								
25.11	45.6	431	2.5								
20.10.68	30	10	20	41	24	83	35	48			
12.12	40	22	18	65	28						
29.3.69	28	10	18								
20.10.68	20	2	18	32	18	8.5	35.8	50.2	0.69		
12.11	20	0	20	77	45						

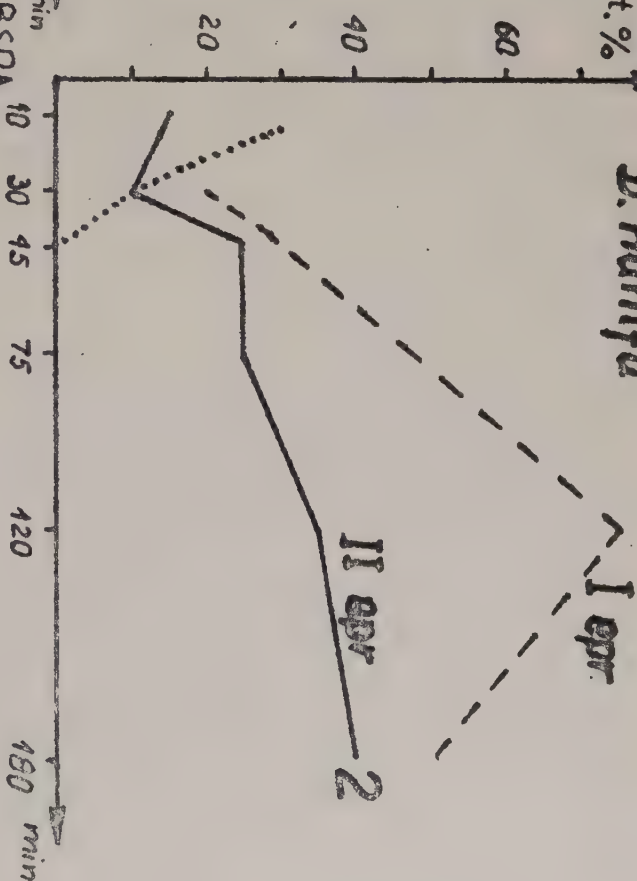
Observation N°	Age	Durée de l'ictère	Signes digestifs et généraux	Hépatomégalie	Bilirubine sérique /taux limites/			Epreuve à la BSP % de rétention au bout de	Cholécystographie	Cholangiographie	Examen histologique
					totale mg/100	conju- gués %	minutes				
1 D. Hassen	17	depuis la nais- sance, aggravé les 4 derniers ans	asthénie	o	30-90	25-86	40	25	60	négative	opacification insuffisante
2 D. Henifa	10	depuis la naissance	o	3cm	19-45	33-94	15	25	40	négative	opacification lente
3 D. Fatima	18	indéterminé	o	o	15-20	0-72	60	30	50	négative	négative
pigment/gran. de taille variable topographie centro-lobulaire structure lobul. normale											

*Correlation entre les signes cliniques, biologiques
et histologiques*

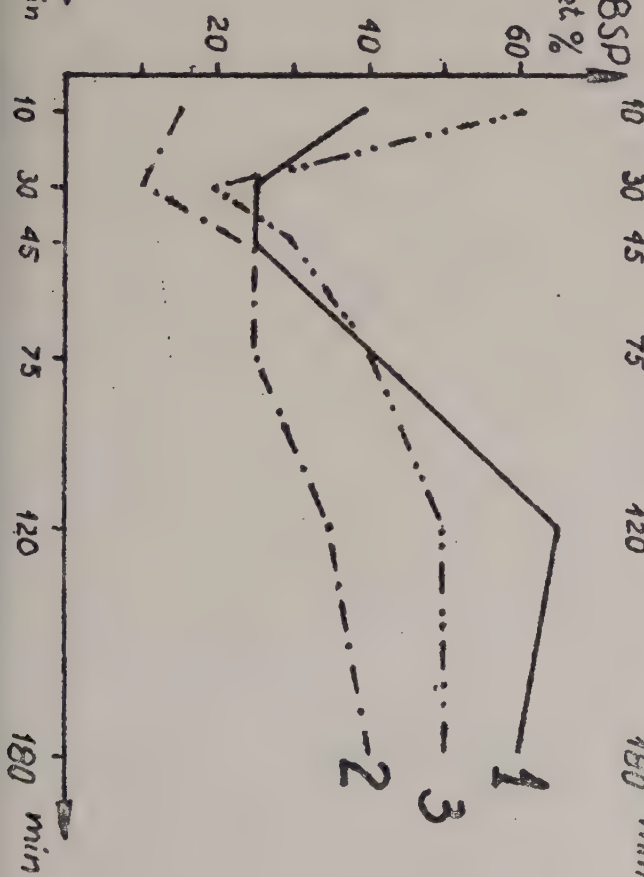
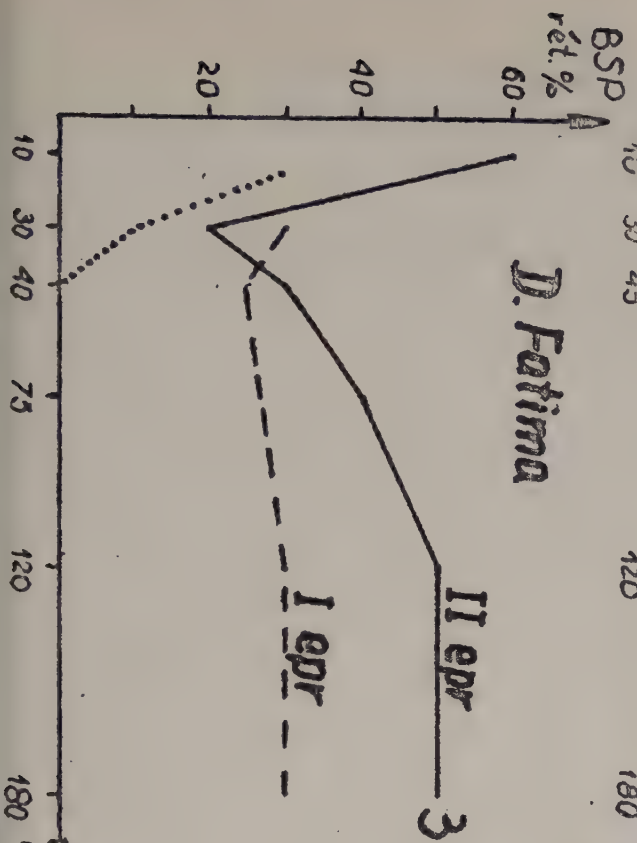
BSP
A
rét. %
D. Hossen



BSP
A
rét. %
D. Hanifa



D. Fatima



COMPTE - RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE -
DES 3 OBSERVATIONS DE LA 1ère FAMILIE

(Obs. 1, 2, et 3)

1) La laparoscopie

L'examen laparoscopique a été identique dans les 3 cas :

- Foie de volume normal, sa forme n'est pas modifiée, sa surface est lisse. Sa particularité est de présenter une coloration gris-noire plus ou moins foncée selon le cas.

2) Etude Histologique (Pr. YAKTER)

Les 3 coupes histologiques examinées après les colorations habituelles (hénatoxyline-éosine-safran; trichrome de MASSON; VILDER) ont fournis des renseignements à peu près similaires : "Le parenchyme hépatique présente un aspect sensiblement normal : l'architecture lobulaire est conservée avec travées hépatiques régulières et niveau réticulinique non modifié.

- Les hépatocytes et les cellules de KUPFFER ne présentent pas dans l'ensemble de modifications de leur cytoplasme et de leur noyau.

- Seule la 3ème malade présente un degré de cirrhose portale, sans infiltration inflammatoire et une clarification des hépatocytes dans certaines zones.

- Sur les 3 coupes, il existe une surcharge pigmentaire hépatocytaire diffuse à prédominance centro-lobulaire, faite de granulations brun-noir en nottes ou en poussière, intéressant tout ou partie du cytoplasme cellulaire.

- Chez la 3ème malade, ces granulations pigmentaires arrondies ou angulaires semblent siéger au pôle biliaire des hépatocytes.

- Sur les 3 coupes, on note l'absence de thrombi-biliaires intra-canaliculaires.

Des colorations particulières (STEIN, PERIS, P.A.S) ont été pratiquées chez les trois malades : elles ont été toutes négatives, écartant par là même l'éventualité d'une stase biliaire, d'une surcharge ferrugineuse ou d'une surcharge glycogénique.

ENQUETE FAMILIALE AU NIVEAU DE LA 1^{ère} FAMILLE
(Cf. Tableau 5)

Une enquête, sommaire pour des raisons sociales, nous a permis de faire les constatations suivantes :

La famille comprend les deux parents directs et huit enfants vivants. Trois autres enfants sont décédés entre 10 mois et 3 ans de causes indéterminées; L'un d'entre eux présentait, aux dires de sa mère, un ictère conjonctival depuis la naissance. Trois des huit enfants vivants ont fait l'objet de nos observations, Nous avons constaté qu'une autre soeur, âgée de 12 ans, était également ictérique (bilirubinémie totale à 26 mg ‰ dont 12 sous forme conjuguée).

La mère est, pour sa part, légèrement subictérique avec un taux subnormal de bilirubine totale (13 mg ‰).

Le père, lui, est anictérique.

Par ailleurs, nous avons pu relever un ictère conjonctival chez la grand-mère du côté paternel, ainsi que chez l'un de ses fils issu d'un deuxième mariage est aux dires de sa mère, également ictérique.

Un fait important à signaler est que les parents directs

SONT COUSINS GERMAINS.

FAMILLE II

(Obs. Nos⁴, 5, 6, 7, 8)

Obs. n°4

CHE...DZ âgé de 21 ans est admis dans le service en Janvier 1969 pour "Ictère prolongé".

DEBUT

Le malade a été en bonne santé jusqu'à l'âge de 17ans lorsqu'il note l'apparition d'un ictère accompagné de fièvre, d'asthénie, de céphalées, de vomissements et de douleurs au niveau de l'hypochondre droit. Au bout d'un mois les signes ont progressivement disparu. L'ictère a cependant persisté à un degré moindre jusqu'à la survenue d'une nouvelle crise identique à la première, un an plus tard. Durant les trois années suivantes le malade est sujet à plusieurs accès d'ictère franc, accompagné d'émissions d'urines hypercolorées, d'asthénie et de signes digestifs. Dans les intervalles, il signale une intolérance aux repas gras et la présence de douleurs à l'hypochondre droit après effort physique.

A quatre reprises, il a été admis à l'Hôpital de ANNARA où le diagnostic "d'hépatite chronique" fut porté.

Une biopsie hépatique fut pratiquée le 16 Avril 1968 et examinée par le PROFESSEUR VEDRENNE:

Elle montre "un dépôt de matériel pigmentaire siégeant sur le corps cytoplasmique sans souffrance hépatocytaire dans un foie par ailleurs normal".

A l'occasion d'une nouvelle poussée ictérique, le malade est hospitalisé dans le service.

EXAMEN CLINIQUE

Il révèle :

- un développement staturo-pondéral normal.
- un état général conservé.
- un ictère cutanéomuqueux franc.
- une hépatomégalie débordant de 2 cm le rebord costal, de consistance ferme.

- l'absence de splénomégalie.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 6,7 et 8)

Les tests d'hémolyse, de rétention, et de flocculation sont normaux ..

Les seules perturbations portent :

- Sur la bilirubinémie qui est à 128 mg ‰ dont 66 ‰ sous forme conjuguée.

- L'épuration de la BSP qui objective une rétention sanguine anormale traduite par une remontée de la courbe à partir de la 45ème minute (Cf. Tableau 8)

- à la cholecystographie la vésicule biliaire est insuffisamment opacifiée, mais normalement opacifiée à la cholangiographie.

- La laparoscopie et biopsie hépatique sont pratiquées et font porter le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON.

EVOLUTION

- Au cours des 3 mois d'hospitalisation la bilirubinémie baisse à 45 mg ‰, le malade n'est plus asthénisé et ne présente aucun trouble digestif.

- En Décembre 1969, quelques mois après son admission dans l'année, il présente brusquement une asthénie importante, l'ictère est à nouveau franc, accompagné de vomissements et de douleurs de l'hypochondre droit. Admis à l'hôpital militaire d'Alger, les examens biologiques donnèrent des résultats identiques à ceux que nous avons obtenus. Sur le plan psychique, il y avait une petite note dépressive.

Obs. n°5

Lou..DZ âgée de 45 ans, mère du premier enfant, est hospitalisée le 19 Février 1970.

DEBUT

Le début de la maladie remonte chez elle à l'âge de 15 ans et aurait été marqué par l'installation brutale d'un ictère cutanéomuqueux accompagné de fièvre, de céphalées, d'asthénie, de douleurs de l'hypochondre droit, anorexie, nausées parfois vomissements. Les urines auraient été foncées. Après trois mois d'évolution, l'ictère aurait regressé sans complètement disparaître. Par la suite elle demeure subictérique; une à deux fois par an, sans rapport avec une cause définie, elle présente des épisodes d'ictère franc, accompagné des mêmes signes que lors des crises précédentes, mais plus atténuées. Les quatre dernières années, elle ne note plus de poussée ictérique, mais conserve un subictère conjonctival permanent. Cette période coïncide avec la ménopause.

Au cours de ses quatorze grossesses, elle a fait deux avortements spontanés et deux accouchements prématurés. Les dix enfants nés à terme ont tous présenté un ictère néo-natal prononcé semble-t-il. Parmi les dix, trois sont morts durant la première année de la vie de maladies indéterminées, un quatrième serait décédé à l'âge de 14 ans d'une "cardiopathie".

EXAMEN CLINIQUE

On note à l'examen clinique :

- Une ferme d'aspect chétif, présentant :
 - un léger ictère des teguments.
 - le foie déborde le rebord costal, mais la flèche hépatique est de 8,5 cm, ce qui fait penser à une ptose.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 6,7 et 8)

Les mêmes perturbations que chez le premier malade sont

- Rétention anormale de B.D.P. (Cf. Tableau 8)

A la cholecystographie, la vésicule biliaire est faiblement visualisée.

A la cholangiographie, par contre, la vésicule est normalement opacifiée.

-Laparoscopie et biopsie hépatique sont pratiquées et ne laissent planer aucun doute sur le diagnostic.

Obs. n°6

Zin .DZ âgée de 19ans, soeur du premier malade, est admise le 19 Février 1970 dans le service.

DEBUT

L'ictère est apparu à l'âge de 10 ans et a pris un caractère permanent. Au cours de certains épisodes morbides mal définis et pendant la saison chaude, cet ictère s'accroît et s'accompagne d'émission d'urines foncées. Contrairement à sa mère, elle n'a jamais présenté de signes digestifs ou généraux au cours des accès ictériques.

EXAMEN CLINIQUE

Strictement normale en dehors d'un léger ictère des teguments.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 6,7 et 8)

Les anomalies biologiques portent sur les mêmes examens :

- la bilirubinémie est élevée à 61 mg % à prédominance conjuguée.
- l'épreuve à la BSP présente les mêmes perturbations (Cf. Tableau 8)

- L'opacification de la vésicule biliaire est normale à la cholecystographie.

- Une laparoscopie et une biopsie hépatique ont été réalisées:
Maladie de DUBIN-JOHNSON.

Obs.n°7

Mab...DZ, âgé de 9 ans, frère du premier malade, est hospitalisé à la même date que sa sœur dans le service.

DEBUT

L'ictère est apparu à la naissance de façon marquée et prolongée. Depuis lors il persiste un subictère conjonctival isolé. Au cours de certains épisodes fébriles difficiles à préciser, cet ictère devient franc accompagné d'émission d'urines foncées.

EXAMEN CLINIQUE

- Le développement staturo-pondéral est normal.
- L'état général bien conservé.
- L'ictère cutané est modéré.
- L'hépatomégalie est de 2 cm au-dessous du rebord costal sans splénomégalie.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 6, 7, et 8)

Les seules anomalies biologiques portent sur :

- La bilirubine qui est élevée à 19 mg % à prédominance conjuguée.
 - L'épreuve à la BSP qui objective une rétention sanguine anormale. (Cf. Tableau 8)
-
- A la cholecystographie, il y a une opacification insuffisante de la vésicule biliaire.
 - La cholangiographie n'a pas été effectuée.
 - La laparoscopie et la biopsie hépatique confirment le diagnostic déjà fortement suspecté.

Sor... DZ, âgée de 5 ans, fille du frère aîné du premier malade, est hospitalisée à la même date.

DEBUT

L'ictère a débuté à la naissance également et a duré assez longtemps. Depuis, elle demeure subictérique.

Elle, également a présenté quelquefois des épisodes d'ictère franc qui la fatiguaient beaucoup, avec urines foncées. Par ailleurs, elle signale une anorexie.

EXAMEN CLINIQUE

On constate alors :

- un retard staturo-pondéral assez marqué chez cette enfant à l'aspect chétif.
- un ictère cutanéomuqueux d'intensité modérée.
- une hépatomégalie dépassant de 1,5 cm le rebord costal.

BILAN DE LABORATOIRE (Cf. Tableau 6, 7, et 8)

- la bilirubine est à 26 mg %.
- l'épreuve à la BSP fournit une courbe caractéristique à double pente (Cf. Tableau 8)
- la vésicule biliaire s'opacifie à peine à la cholecystocholangiographie.

Certains autres examens sont légèrement perturbés :
(Cf. Tableau 7)

Il y a une légère augmentation

- du cholestérol
- des phosphatases alcalines
- des transaminases sériques
- et du taux des réticulocytes.

Il y a une légère diminution de la résistance globulaire.

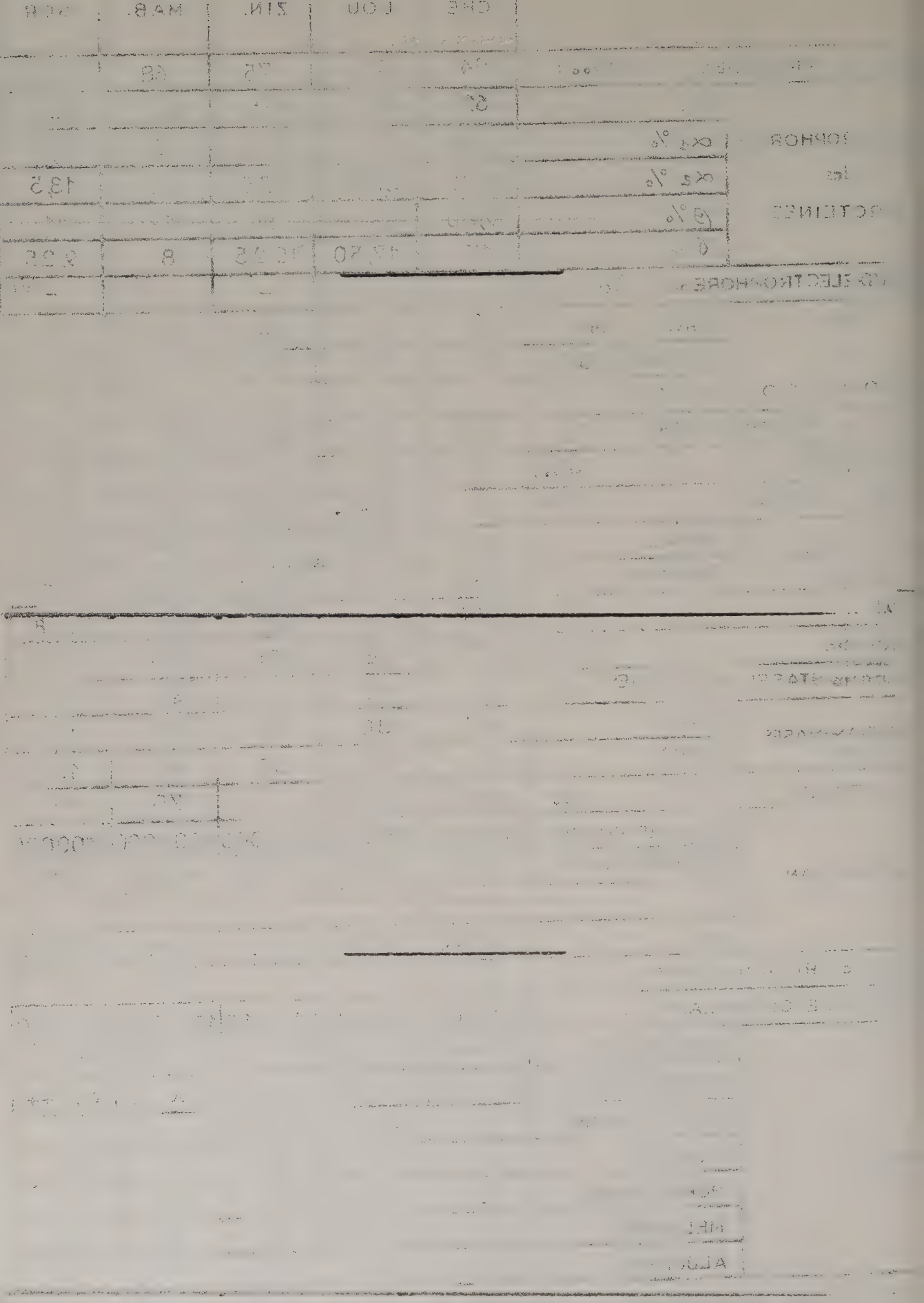
- La laparoscopie n'a pas été effectuée mais la biopsie hépatique a montré la même image histologique que chez les autres malades de la famille.

AGE	DURÉE de L'ICTERE	EVOLUTION	SIGNES GENERAUX	SIGNES DIGESTIFS	HEPATO-MEGALIE	SPLENO-MEGALIE	BILIRUBINE SERIQUE (taux limites)	EPREUVE à la B.S.P. % de rétention au bout de 10', 145', 1180'	CHOLECYSTOGRAPHIE	CHOLANGIOGRAPHIE	LAPAROSCOPIE	EXAMEN HISTOLOGIQUE			
24	4	-subictère permanent; -poussées diététiques franc.	-asthénie céphalées	-anorexie; -intolérance aux repas gras; -vomissements rares; douleurs abdominales diffuses, hypochondre dr.	3cm	0	128	66	80	50	70	opacification insuffisante	opacification normale	foie noir	pigment abondant à prédominance centrolobulaire
45	30	-subictère permanent; -poussées diététiques franc sans cause évidente, rares les 4 dernières années	-asthénie légère -au cours des accès: hémiparésie et céphalées	-nausées, vomissements; -douleurs hypochondre droit	8,5 (foie phos)	0	37	55	50	20	45	opacification insuffisante	opacification normale	foie noir hypertrophié	pigment abondant
19	6	-subictère constant; -poussées diététiques sans signification d'accompagnement	0	0	0	0	61	56	45	25	20	opacification normale	non effectuée	foie noir	pigment abondant à prédominance centrolobulaire
9	depuis la naissance	-subictère constant; -ictère plus franc au cours des interictes	0	0	2	0	19	77	35	<5	20	opacification insuffisante	non effectuée	foie noir	pigment abondant
5	depuis la naissance	-subictère constant; -poussées diététiques plus franc au cours de maladies intercurrentes	-asthénie	-anorexie -douleur hypochondre droit à l'effort	1,5	0	26	50	10	<5	15	opacification insuffisante	opacification insuffisante et lente	non effectué	pigment abondant

IV. UGS: 1981

14-00000

		CHE.	LOU.	ZIN.	MAB.	SOR.
TAUX de PROTEINES (g‰)		94	73	75	68	83
ELECTROPHORESE des PROTEINES	A%	62,5	63	65	67	63,5
	α_1 %	2,75	2	2	2	2,75
	α_2 %	8,25	8,50	7,75	11	13,5
	β %	9,50	9	10	12	11
	δ %	17	17,50	15,25	8	9,25
MUND-ELECTROPHORESE Ig		+	+	-		-
TEST de FLOCCULATION	GROS ml(e)	2,2	4	3,6	1,3	1,4
	M. LAGAN (U.M.L)	3,7	15	5	14	15
	HANGER	-	-	-	+	+
TAUX de PROTHROMBINE %		100	72	100	82	100
BRINOGÈNE g‰		3	5,1	4	4	4,8
LIPIDES TOTAUX g‰		6	3,50	6,50	5,75	6,40
CHOLESTEROL g ‰	TOTAL	1,60	2,08	1,70	1,70	1,85
	ESTERIFIÉ	0,98	1,18	0,92	1,08	1,06
BEE g‰		0,30	0,34	0,25	0,24	0,18
GLUCOSE g‰		0,78	0,89	0,86	0,94	1,00
PHOSPHATASES ALCALINES U.I.		9	16	9	42	50
TRANSAMINASES U/ml	SGOT	50	30	40	260	370
	SGPT	53	40	30	30	130
SER SERIQUE %		140	142		70	60
HÉMATOCRITE	GLOBULES ROUGES	4200000	3860000	3800000	4000000	4100000
	GLOBULES BLANCS	5870	7200	9000	9200	7800
	V.S.	3/10	21/52	16/14	8/17	11/28
TAUX de RETICULOCYTES %		12	8	3	5	16
RÉSISTANCE GLOBULAIRE		480-360	530-337	517-360	495-360	540-450
URINES	BILIRUBINE	++ ~ +	0 ~ ++	+	± ~ ++	++ ~ ±
	UROBILINOGENE	++ ~ 0	++ ~ 0	0 ~ +	+ ~ ±	± ~ ++
	SELS BILIAIRES	0	traces	0 +	+ 0	0
	GLUCOSE	0	0	0	0	0
	PORPHYRINES	0	0	0	0	0
	MELANINE	0	0	0	0	0
	ALBUMINE	0	0	0	0	0



EPREUVE A LA B.S.P

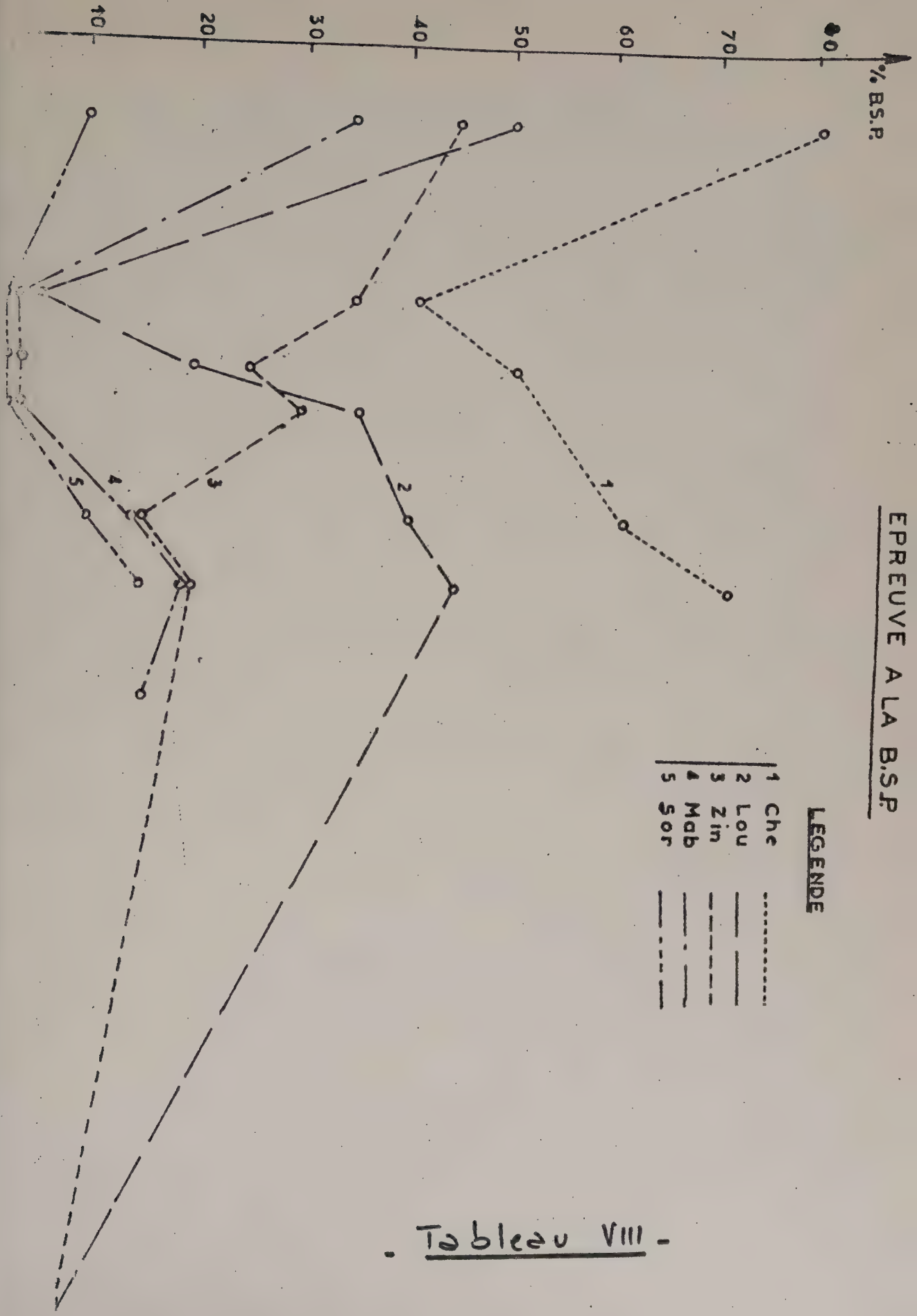


Tableau VIII -

COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DES 5 OBSERVATIONS DE L'2^{ème} FAMILIE (obs.n°4 à 8)

1) LAPAROSCOPIE

Lors des quatre examens laparoscopiques (obs4 à 7) le foie est apparu de couleur foncée, noirâtre, ou gris-noir. Dans l'ensemble, il n'a pas subi de modifications, hormis le cas de l'observation n°4 où le foie était légèrement hypertrophié avec cicatrices étoilées de fibrose .

2) ETUDE HISTOLOGIQUE (Pr.YAKER)

Les colorations habituelles ont été utilisées.

- le parenchyme hépatique est généralement peu modifié, bien qu'il ait été noté une très discrète réticulofibrose ou parfois une sclérose portale modérée.
- les hépatocytes, généralement non altérés, étaient parfois le siège d'une surcharge glycogénique (obs.6).
- les cellules de KUPFFER ne présentent pas de modifications particulières.
- Sur toute les coupes, il existe une importante surcharge pigmentaire intra-hépatocytaire ; à prédominance centro-lobulaire.
- Cette surcharge de coloration brun-noir ou ocre est faite de particules de taille de poussière, dispersées dans tout le cytoplasme de façon diffuse, ou prédominant au pôle biliaire des cellules, Ce dernier aspect réalise dans les zones où il est observé une image de surcharge en travées tout à fait particulières.

Des colorations électives ont été pratiquées sur tous les prélèvements ; elles ont donné les résultats suivants :

	CHE:.(obs4)	Lou..(5)	Zin..(6)	Mab..(7)	Sor..(8)
STEIN	+	±	-	±	-
P.A.S.	-	+	+	±	non faite
FONTANA	-	±	-	±	±
PERIS	-	-	-	-	-

De ce tableau, il ressort que :

- 3 de nos malades (obs.4,5,7) présentent une discrète surcharge cholostatique (STEIN ±).
- La coloration au PAS, nettement négative chez le malade de l'observation N°4 et modérément positive chez les malades des obs.5,6 et 7, indiquant chez ces derniers une discrète surcharge glycogénique.
- La coloration de FONTANA est modérément positive chez les malades des obs.5,7 et 8.
- La coloration de PERIS est négative dans les 5 cas : il n'y a pas de surcharge ferrique.



Maladie de DUBIN-JOHNSON. Pigment intra -
hépatocytaire en nottes et en poussières.

ENQUETE FAMILIALE AU NIVEAU
DE LA 2ème FAMILLE (Cf. Tableau IX)

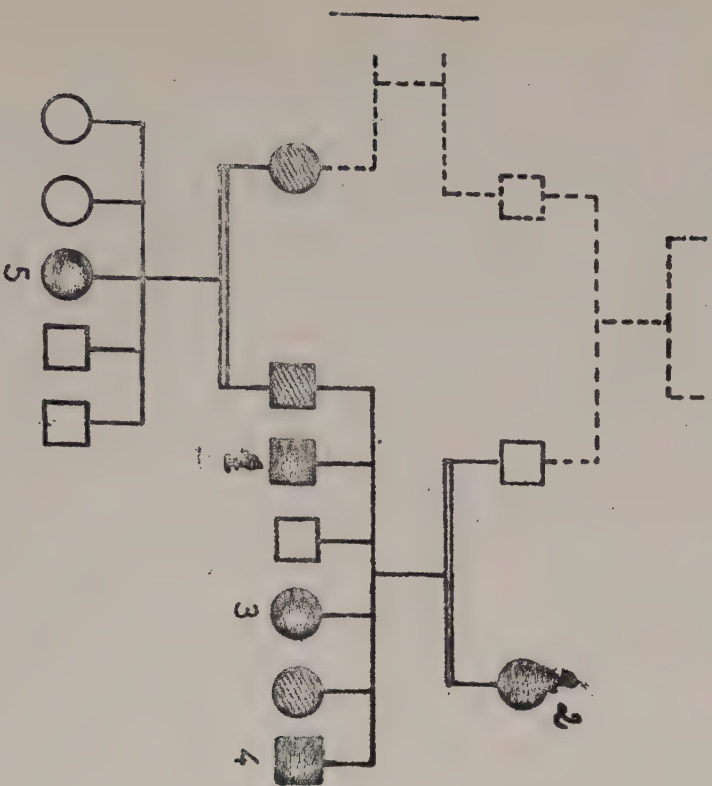
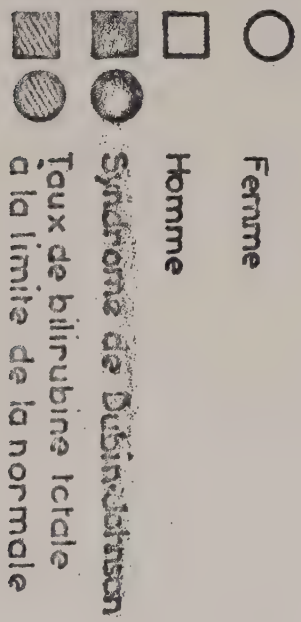
Il nous a été possible de procéder à une investigation clinico-biologique chez certains membres de la famille en vue de dépister les sujets atteints.

Les examens biologiques effectués dans ces cas, ont été limités à la détermination de la bilirubinémie et d'un "instantané hépatique".

LES PARENTS DIRECTS SONT COUSINS GERMAINS :

- la mère a fait l'objet de notre 5ème observation.
- le père n'a jamais présenté d'ictère et les examens biologiques sont normaux.
- Des six enfants vivants de ce mariage, 3 présentent le syndrome complet (obs. 4, 6, 7). Les 3 autres ne sont pas ictériques mais 2 d'entre eux ont un taux subnormal de bilirubine totale. L'un de ces enfants a épousé une cousine germaine (du côté paternel) chez laquelle la bilirubinémie est également à la limite de la normale. De ce mariage, sont nés 5 enfants tous âgés de moins de 10 ans au moment de l'enquête, et un seul parmi eux est atteint de la maladie (obs. n°8).

LEGENDE



CHAPITRE III

DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS

- Intérêt : Mode de Transmission Génétique
de la maladie.

Ainsi relations a été faite de nos observations.

L'INTERET qu'elles suscitent est double :

- Ce sont les 8 premiers cas de maladie de DUBIN-JOHNSON diagnostiqués en Algérie et peut-être au MAGREB. Ces 8 cas sont groupés en deux familles.

- Nous avons tenté à la lumière des données de la littérature et de celles fournies par nos observations, une approche du mode de transmission génétique de la maladie.

LE DIAGNOSTIC dans nos 8 cas a été aisé.

- L'AGE de nos malades, en effet, varie de 5 à 45 ans, dont 7 âgés de moins de 30 ans. Sur ces 7 malades, 3 présentent un âge inférieur ou égal à 10 ans (obs. 2, 7 et 8). Les 4 autres ont un âge compris entre 10 et 25 ans.

Ce résultat est conforme à celui retrouvé par VON SCHILLINGER en 1967 sur une population de 140 cas.

- LA REPARTITION SELON LE SEXE dans nos deux familles diffère assez de ce qui a été établi classiquement par DUBIN. Ce dernier auteur retrouvait une prévalence masculine, appuyée d'ailleurs par la statistique de VON SCHILLINGER.

Dans notre série, nous retrouvons 5 malades du sexe féminin et 3 malades du sexe masculin. La différence entre les deux sexes est peu significative, étant donnée la modestie de notre série, et nous admettrons avec PIARD une égale fréquence des deux sexes.

- L'ICTERE marque le début apparent de la maladie.

a) Sa date d'apparition

Dans 4 cas, l'ictère est apparu à la naissance (obs. 1, 2, 7, 8)

Dans un cas, il est apparu à l'âge de 10 ans (obs. 6).

Dans un autre cas, à l'âge de 15 ans (obs. 5).

A l'âge de 16 ans chez la 3ème malade, à l'âge de 17 ans chez le 1er malade.

b) Sa durée

- n'a pu être déterminée dans un cas (obs.3).
- elle a été de 4 ans chez 1 malade (obs.4).
- de 6 ans, dans l'obs.6
- de 30 ans pour la malade de l'obs.5.
- dans 4 autres cas, l'ictère dure depuis la naissance.

c) Son évolution

La durée moyenne d'évolution a été de 11 années dans notre série.

Le nombre de poussées ictériques n'a pu être chiffré chez nos 8 patients.

Mention est faite dans 2 cas de la durée de la poussée ictérique: elle a été de 5 à 6 semaines dans l'obs.1, et de 3 mois dans l'obs.5.

Chez les 3 derniers malades, il est signalé, dans le déclenchement ou l'aggravation de l'ictère, des épisodes norbi- des qui, malheureusement, n'ont pu être précisés.

- LES SIGNES GENERAUX

- L'asthénie est retrouvée chez 4 de nos patients (obs.1,4,5 et 8). Elle s'est accompagnée de céphalées chez 2 d'entre eux (obs.4 et 5), et de fièvre chez l'un d'eux (obs.5).

- DES SIGNES DIGESTIFS

sont de même constatés chez les mêmes malades :

- anorexie chez le 4ème et 8ème malade.
- nausées et vomissements dans 2 cas (obs.4 et 5).
- intolérance aux repas gras chez le 1er malade.
- une douleur de l'hypochondre droit a été retrouvée chez ces 4 malades.

Pour DUBIN, ces douleurs sont très fréquentes.

-SIGNES PHYSIQUES

- L'ictère n'a fait défaut chez aucun de nos malades, puisqu'il marque le début apparent de la maladie.

Il s'est accompagné d'une excrétion de pigments biliaires et d'urobilinogène chez tous nos malades à des degrés variables. Des traces de sels biliaires ont été notés au cours de l'évolution chez 3 de nos patients (obs.5,6 et 7).

- L'hépatomégalie a été retrouvée 4 fois sur 8 (obs.2,4,7 et 8). Dans l'obs.5, le foie était ptosé mais non hypertrophique (flèche de 8,5cm).
- la splénomégalie a été absente dans tous nos cas.

- SIGNES BIOLOGIQUES

A / Soht généralement normaux :

- les tests de flocculation
- les transaminases sériques

Cependant un taux assez élevé a été noté chez 2 malades (obs.1 et 8).

Cette élévation des S.G.P.T et S.G.O.T. est assez inhabituelle.

- les phosphatases alcalines

Bien qu'un taux assez élevé ait été relevé chez la malade n°8.

Dans 4 cas, DUBIN a également retrouvé une augmentation modérée.

- la résistance globulaire

Elle est légèrement diminuée chez la malade précédente.

- LA MELANURIE, recherchée systématiquement à plusieurs reprises a toujours été négative chez tous nos malades.

B / LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES portent sur :

a) La bilirubinémie

toujours élevée, de valeur variable. Chez les malades de la 1ère famille, elle oscille entre 30 et 90 mg % chez le 1er malade, 19 et 45 mg % pour le second, 15 à 20 mg % chez le troisième.

Le pourcentage de la fraction conjuguée par rapport à la bilirubine totale, dans cette même famille est de même très fluctuant : respectivement de 25 à 86 %, de 33 à 94 % et de 0 à 72 %.

Dans la seconde famille, la bilirubine totale varie d'un malade à l'autre avec des chiffres allant de 26 mg % (obs. 8) à 128 mg % (obs. 4) avec un pourcentage de 50 à 66 % de bilirubine conjuguée.

b) La rétention de B.S.P.

a été normale une seule fois au cours de l'évolution, chez le 1er patient. Ce résultat a été obtenu par ARIAS, MANDEMA, et WOLF.

Les courbes d'épuration plasmatique de la B.S.P. sont identiques dans tous nos cas et conformes à celles décrites par CHARBONNIER et BRISBOIS, et MANDEMA.

-SIGNES RADIOLOGIQUES

a) L'cholecystographie orale

- a normalement opacifié la vésicule biliaire au cours de l'évolution chez le 1er malade, et chez le 6ème également.

- une opacification insuffisante a été vue dans 4 cas (obs. 1, 5, 7 et 8).

- dans les autres cas, il n'y a pas eu d'opacification.

b) La cholangiographie I.V

- n'a pas été effectuée dans 2 cas (obs.6 et 7)
- a été normale dans 2 cas (obs.4 et 5)
- a légèrement et lentement opacifié la vésicule biliaire chez 3 de nos patients (obs.1,2 et 5).
- a été négative, enfin chez la 3ème malade.

-ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A /Macroscopiquement, le foie a toujours paru à la laparoscopie pratiquée chez les 7 premiers malades de coloration gris-noire, d'intensité variable.

Il était hypertrophié dans l'obs.5, présentant un degré de fibrose dans l'obs.4.

B /Microscopiquement

L'étude histologique, si elle a revêtu dans tous nos cas, l'aspect classique caractéristique de l'affection, a révélé comme, il est d'ailleurs mentionné dans la littérature, quelques modifications légères. En effet, il existe :

- une discrète cirrhose portale avec clarification des hépatocytes dans certaines zones (obs.3).
- une discrète surcharge cholestatique (obs.4,5,7)
- et une surcharge glycogénique modérée (obs.5, 6, 7).
- dans aucun de nos 8 cas, il n'y a eu de surcharge ferrugineuse.

L'évolution histologique de nos malades, n'a pu être, pour des raisons techniques, suivie au cours des hospitalisations. Cependant, chez le malade de l'obs.4 deux biopsies hépatiques ont été pratiquées à un an d'intervalle : la même image histologique a été retrouvée.

ASSOCIATION DE LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON A UNE AUTRE
AFFECTION

L'association chez notre troisième malade d'un Diabète Sucré ne nous semble pas avoir une signification particulière. D'ailleurs, dans la littérature, il est mentionné, la coexistence d'une part avec un NANISME et KERATOSE PALMO-PLANTAIRE (41), d'autre part avec un PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE (42). CAROLI, dans son cas avec mélanurie, a retrouvé une LITHIASE URETERALE .

Aucun lien cependant, ne semble avoir été établi par les auteurs avec l'affection ictérique,

Il nous a semblé opportun de retracer l'histoire obstétricale de l'obs. 5 concernant la mère des malades des obs. 4, 6, 7.

Elle a présenté 14 grossesses dont :

- Deux avortements
- Deux prématurés
- 3 enfants nés à terme décédés rapidement.
- 1 enfant né à terme décédé tardivement.
- 3 enfants vivants atteints de la maladie
- 3 enfants vivants indemnes.

Par ailleurs, les 10 enfants nés à terme auraient présenté un ictère néo-natal, a été signalé par PAGES et BALDET.

Les autres complications de la grossesse ont de même été signalées par certains auteurs (28, 40).

LE CARACTERE FAMILIAL de la maladie de DUBIN-JOHNSON est admis par tous les auteurs ; il a été souligné dans un tiers des publications mondiales. Cependant le mode de transmission génétique est encore, à l'heure actuelle, au stade d'hypothèses. En 1960, MANDEMA, après étude de maladie de DUBIN-JOHNSON familiale disait : "bien que nous n'ayons pas de preuves valables, nous tenons pour probable que la maladie de DUBIN-JOHNSON se transmet de façon dominante comme l'ont suggéré, avant nous, BEKER et READ".

BUTT et Coll. en 1966, dans une étude absolument remarquable, à la fois clinique, biologique et histologique sur une famille de plus de deux cents membres, échelonnée sur plusieurs générations ont abouti à la conclusion que " dans la maladie de DUBIN-JOHNSON la transmission génétique se ferait selon un mode dominant avec une variabilité considérable dans l'expression".

Pour cet auteur, cette hypothèse serait encore plus acceptable si on admet que l'ictère chronique de DUBIN-JOHNSON et le syndrome de ROTOR ne sont que deux expressions variées d'un trouble fonctionnel commun, d'autant plus que ces deux affections coexistent souvent dans une même famille (1,14,57).

Dans la littérature, 12 publications concernent des cas de maladie de DUBIN-JOHNSON retrouvés dans la même fratrie (1,8,40,42,47,50,51,54,55,67, 70,79).

La notion de mariage entre cousins germains est retrouvée dans les observations de TAFT, de PECK, de CALVERON, dans lesquelles il s'agit de cas examinés au niveau des descendants de mariage consanguin. Ce fait est confirmé par BLANK, LIMA-PEREIRA, et ARNOLD et JOSEPH.

Ces deux derniers auteurs ont pratiqué des études chromosomiques chez 3 soeurs atteintes de la maladie et n'ont constaté aucune anomalie.

Par analogie, au mode de transmission du SYNDROME DE CRIGIER et NAJJAR, certains auteurs admettent que la maladie de DUBIN-JOHNSON pourrait se transmettre selon le mode autosomique recessif, avec une expression clinique variable chez les homozygotes et les hétérozygotes.

NOS ENQUETES FAMILIALES , rendues difficiles par diverses raisons, ont été malheureusement incomplètes : absence d'étude biologique et histologique de tous les membres non hospitalisés de la 1ère famille; absence de confirmation histologique chez ceux de la deuxième.

- De la première famille, nous ne pouvons prendre en considération qu'un fait : les deux parents directs sont cousins germains.

- Dans la deuxième famille également, nos malades sont issus de mariages consanguins :

- Du premier mariage, où la mère présente le syndrome complet, 3 de ses 6 enfants sont atteints et 2 autres présentent un taux subnormal de bilirubine totale.

- Du deuxième mariage, où les deux parents ont une bilirubinémie à la limite de la normale, sur les 5 enfants, un seul présente des manifestations clinico-biologiques et histologiques typiques de la maladie.

Bien que nous ne disposions pas de tous les éléments, il nous semble tout de même que le gène déterminant la maladie ne se comporte pas comme un caractère dominant de pénétration complète, ni comme un caractère nécessaire absolu. Il pourrait s'agir d'une hérédité intermédiaire où l'homozygote, tare double dose, souffre de l'effet maximum et présente la maladie dans sa forme clinico-biologique complète et où l'hétérozygote, porteur du "trait" de la maladie, présente uniquement des stigmates biologiques sans manifestations cliniques particulières; Le mécanisme de la transmission de la tare serait assimilable plutôt à celui de l'hérédité récessive dans laquelle la consanguinité joue un rôle révélateur.

Cette suggestion, bien que séduisante, n'est pas à l'abri de critiques, certes, mais elle permettrait d'expliquer la grande variabilité d'expression de la maladie de DUBIN-JOHNSON.

Cette transmission est peut-être à la fois dominante et récessive, ce qui rejoindrait l'hypothèse avancée par LIM-PERREIL pour une autre affection : le syndrome de ROTOR (50).

C O N C L U S I O N S _ G E N E R A L E S

Décrite pour la première fois en 1954 aux ETATS-UNIS par DUBIN et JOHNSON, et en ALLEMAGNE par SPRINZ et NELSON, la maladie de DUBIN-JOHNSON (DUBIN-SPRINZ pour certains auteurs), est un ictère chronique caractérisé par l'association :

- d'une hyperbilirubinémie mixte à prédominance conjuguée,
- d'une rétention plasmatique de B.S.P.,
- d'un défaut de visualisation de la vésicule et des voies biliaires,
- et d'une surcharge pigmentaire pathognomonique de l'affection selon DUBIN.

De caractère familial, l'évolution en est bénigne, et le pronostic excellent.

DEBUTANT souvent à la naissance, elle atteint sa fréquence maxima entre 10 et 25 ans.

La notion de prédominance masculine ne semble pas actuellement retenue par tous les auteurs.

Sa répartition ethnique et géographique est cosmopolite.

Avec nos 8 observations, nous ajoutons l'Algérie à la liste des pays où elle a été décrite.

L'ICTERE DE DUBIN-JOHNSON n'est ni hémolytique, ni infectieux, ni obstructif.

Cette dernière confusion si facile à l'état clinique et radiologique, sera évitée par l'examen histopathologique du foie sur un fragment prélevé par biopsie à l'aiguille qui montre l'image caractéristique :

Selon DUBIN "sur biopsie hépatique, la découverte d'une pigmentation dense du parenchyme cellulaire dans la zone centrolobulaire, dans un foie par ailleurs histologiquement normal et pathognomonique de l'ictère chronique idiopathique."

De nombreux problèmes sont soulevés par l'étude de la maladie de DUBIN-JOHNSON.

1) Et tout d'abord, quelle est la nature de cette pigmentation hépatocytaire si caractéristique de l'affection ?

Et quelle est sa signification ?

- Longtemps admise comme étant de nature lipofuschnique par DUBIN et la plupart des auteurs, la nature de la surcharge pigmentaire a été controversée par certains auteurs à la suite des travaux de CAROLI et ses collaborateurs en 1965. En effet, cet auteur, se basant sur des arguments cliniques, anatomiques, histochimiques et spectrographiques affirme la nature MELANIQUE de la pigmentation.

Plus précisément, il s'agirait d'une mélanine résultant d'une mélanogénèse atypique : L'ADRENOCHROME POLYMERISE impliquant le métabolisme intra-hépatique de L'ADRENALINE.

Au colloque DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE DU 6 FEVRIER 1965, il propose pour cette affection la terminologie de "MELANOSE HEPATIQUE".

L'accord n'est cependant pas encore fait actuellement sur ce point.

Ceci a amené certains auteurs, dont GANTER à envisager pour le pigment une nature mixte, à la fois mélanique et lipofuschnique, liée à la ressemblance qui existe entre cette affection et la mélanose colique.

2) Le deuxième problème est celui de la nature du trouble dans cette affection.

Il est actuellement admis que la pigmentation ainsi que les autres substances retenues dans le sang sont la conséquence d'un déficit de la fonction excrétoire de l'hépatocyte. Ce fait a été acquis définitivement à la suite des travaux expérimentaux d'ARIAS et de SCHOENFIELD aux U.S.A., de CHARBONNIER et BRISBOIS en France, MANDEMA en Hollande.

La bilirubine conjuguée, les colorants (B.S.P) et produits de contraste, au lieu d'être excrétés dans la bile, sont paradoxalement déversés dans le sang.

On pense actuellement que ce trouble de l'excrétion est lié à un déficit enzymatique héréditaire résultant d'anomalies de certains enzymes lysosomiques, comme l'autoriseraient les observations en microscopie électronique (31).

3) Cette maladie est-elle héréditaire ? Quel serait alors son mode de transmission génétique ?

Tel est le troisième problème qui se pose .

La publication de nombreuses observations familiales de maladie de DUBIN-JOHNSON ne laisse plus de doutes sur le caractère héréditaire de l'affection.

Cependant, le mode de transmission génétique est encore à l'heure actuelle, au stade d'hypothèses, même si on commence à l'entrevoir grâce à la publication de cas survenus dans des fratries issues de mariage consanguin.

-Transmission selon le mode dominant, c'est l'avis de de MANDEMA et Coll.

-Transmission récessive avec variabilité dans l'expression tel est l'avis de BUTT et Coll.

-Il pourrait s'agir d'une hérédité intermédiaire dans laquelle la consanguinité joue un rôle révélateur : c'est ce que suggérerait la série d'observations, modeste par ailleurs, que nous venons de rapporter.

QUELLES RELATIONS EXISTENT-ILS entre maladie de DUBIN-JOHNSON, et les autres ictères familiaux non hémolytiques

DUBIN insiste sur l'individualité de l'affection en tant que entité anatomo-clinique. En effet, dans la maladie de GILBERT, ou "cholémie simple familiale", la bilirubine est de type non conjuguée, il n'existe pas de pigmentation hépatocytaire; par ailleurs, le déficit dans cette affection, porte sur l'activité glucuronyl-transférase.

LE SYNDROME DE ROTOR-MANAHAN-FREEMAN, à part quelques nuances biologiques, ressemble beaucoup à l'ictère de DUBIN-JOHNSON. Pour ASCIONE, le syndrome de ROTOR ne serait qu'une forme mineure d'un trouble fonctionnel commun aux deux affections, dans lequel la maladie de DUBIN-JOHNSON serait la forme majeure, avec possibilité de passage d'une forme à l'autre au cours de l'évolution. Enfin, certains auteurs, dont MINIO, MAGNENAT, GAUTIER, admettent une parenté entre les 3 types d'affections (maladie de GILBERT, syndrome de ROTOR, maladie de DUBIN-JOHNSON) en se basant sur l'existence en microscopie électronique, d'inclusions pigmentaires assez analogues dans les 3 maladies.

DANS LE PRESENT TRAVAIL, nous rapportons 8 observations de maladie de DUBIN-JOHNSON recueillies en Algérie dans deux familles algériennes.

- La fréquence des mariages consanguins en Algérie, nous oblige à penser que cette affection est plus fréquente qu'on ne l'imagine et le médecin doit savoir y penser.
- Le diagnostic de cette affection est facile; la biopsie hépatique à l'aiguille est un geste relativement simple qui évite d'inutiles laparatomies, voire cholecystectomies.
- Bien que cette affection soit bénigne, elle nous donne l'occasion d'insister sur le caractère nocif du mariage consanguin si fréquent dans notre pays.

B) I B L I O G R A P H I E

- 1) ARIAS.I.M
Studies of chronic familial non hémolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without unidentified pigment in the liver cells. AMER.J.MED.1961, 31, 510.
- 2) ARIAS.I.M.
Chronic familial non hémolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum.
GASTRO-ENTEROLOGY 1962, 43, 588.
- 3) ASCIONE A et CICOURULLO : rilievo di microscopia elettronica in un caso tipico di sindrome di Rotor ed in due Sorelle apparentemente sarre.
RIV.ANAT.PAT, 1965, 27, 277-293.
- 4) ASKIRELLI F, BRANDSTETTER S, et FELIET B :
ictère chronique idiopathique. REV.MED.CHIR.MAL FOIE 1960, 25, 123-132.
- 5) BARONE P.
Colostati intracellulare pura. Ricerche ultrastrutturali su due casi di sindrome di DUBIN-JOHNSON e sue suggesti anitterici trattati con cloropromazina. VIRCHOWS, ARCH-PATH-ANAT, 1966, 341, 43.
- 6) BEKFR S. REED A.E
Familial DUBIN-JOHNSON syndrome. GASTROENTEROLOGY, 1958, 35, 387.
- 7) BILLING B
De quelques défauts dans le métabolisme du pigment biliaire capables de provoquer l'hyperbilirubinémie. REV.MED.CHIR.MAL.FOIE 1960,25, 119.

- 8) BIANCK.C, DAHLGREN.S, GULIMAR-WILCOCKS.M,
DE HEVESY.G : chronic idiopathic jaundice in
three sisters. ACTA.PAED.SCAND. 1966,55,329-336.
- 9) BRETTE.R, BRYON.P, TOLOT.F, TISSOT.A
A propos de deux cas de maladie de DUBIN-JOHNSON
ARCH.MAL.APPAR.DIG. 1964, 53, 727.
- 10) BRICK.J.B, Lipochrome hépatosis without jaundice.
GASTROENTEROLOGY 1963, 44, 482.
- 11) PRISBOIS.P
Données de la littérature concernant l'étude
clinique et anatomique de la maladie de DUBIN-
JOHNSON. REV.MED.CHIR.FOIE. 1960,25, 63.
- 12) BROWN.N.L, SHNITKA.T.K
Constitutional non hemolytic jaundice with
"lipochrome" hepatosis. AMER.J.MED. 1956,21, 293.
- 13) BURKA.E : studies in a case of chronic idiopathic
jaundice. ANN.INT.MED. 1958,Vol.52,2,453
- 14) BUTT.R.H, ANDERSON.E, FOULK.W.T, DE GENSTOS.A.F,
SCHOFENFIELD.L.J, DICKSON.E.R
Studies of chronic idiopathic jaundice
(DUBIN-JOHNSON syndrome).GASTROENTEROLOGY.
1966, 51, 5 , 619.
- 15) BYNUM.W.T : mevero-hepatic icterus (Black liver
jaundice); GASTROENTEROLOGY, 1957, 33, 97-104.
- 16) CABANNE.F et COUDERC.P
Mélanose colique généralisée idiopathique.
Etude anatomo-clinique et histochemique d'une
observation. ANN.ANAT.PATH. 1963,8 , 57-62.

- 17) CALDERON.A, GOLDBRAGER.M.B :
Chronic idiopathic jaundice. A case report.
GASTROENTEROLOGY, 1961, 40, 244-2 7.
- 18) CAROLI, BRISPOIS.P, CHARFONNIER.A, WEGMANN.R,
ETEVE.J, RANGIER.M, WEINMAN.S.
Ictère chronique à bilirubine directe avec
pigment hépatique et splénique indéterminé.
Maladie de DUBIN-JOHNSON. En réalité mélanose
hépatosplénique avec ictère chronique à biliru-
bine directe. REV.MED.CHIR.MAL.FOIE, 1960, 25,
37.
- 19) CAROLI.J, JULIEN.C, POUSET.J.
La maladie de DUBIN-JOHNSON, mélanose hépatique
Evolution des idées concernant la nature mélani-
que du pigment intra-hépatique et contribution
nouvelle à propos d'un cas avec mélanurie.
REV.MED.CHIR.MAL.FOIE. 1965, 40, 143.
- 20) CATTAN.C, ACAR.J, RANGIER.M, JOUBEAU.A,
HABIB.R : maladie de DUBIN-JOHNSON avec méla-
nurie. SEM.HOP.PARIS, 1960, 36, 2019.
- 21) CHARBONNIER.A, BRISBOIS.P : note sur l'épuration
de la B.S.P dans un ictère de DUBIN-JOHNSON.
REV.MED.CHIR.MAL.FOIE, 1960, 25, 75.
- 22) CHARBONNIER.A, BONNEVILLE.B et BRISBOIS.P :
ictère mixte idiopathique à poussées succes-
sives: syndrome de Rotor -Manahan et Florentin.
REV.MED.CHIR.MAL.FOIE, 1965, 35, 103-118.
- 23) CHEVREL.M, LENOIR.P, TURPIN.J, LOUVET.M, ROUREL.M
Maladie de DUBIN-JOHNSON : à propos d'une
observation. L'OUEST MEDICAL, 1964, 25, 275.

- 24) CHEVREL.M.L, FERRAND.B, KERISIT.J.L.
Etude histo-chimique, chimique, spectro-graphique
du pigment hépatique de la maladie de DUBIN-
JOHNSON. ARCHIVES.ANAT.PATH.1966,14, 4, 260-263.
- 25) COPPO.N, AGNOLUCCI.M.T, MUSCATELLO.U
Syndrome de DUBIN-JOHNSON.REV.MED.CHIR.MAL.FOIE
1965, 40, 127.
- 26) CRIGLER et NAJJAR : familial non hemolytic.
jaundice with kernicterus. PEDIATRICS.1952,
10, 169.
- 27) DUBIN.I.N, JOHNSON.F.B : chronic idiopathic
jaundice with unidentified pigment in liver cells.
MEDICINE, 1954,33, 151-198.
- 28) DUPIN.I.N : chronic idiopathic jaundice.....
A review of fifty cases. AMER.J.MED.1958,24,
268-292.
- 29) DUBIN.I.N : Rotor's syndrome and chronic idio-
pathic jaundice.ARCH.INT.MED.1962,110, 823.
- 30) EHRLICH.J.C, NOVIKOFF.A.B, PLATT.R, ESSNER.E
Hepato-cellular lipofuscin and the pigment
of chronic idiopathic jaundice. BULL.N.Y.ACAD.
MED.1960,36, 488.
- 31) ESSNER.E, NOVIKOFF.A.B : Human hépato-cellular
pigments and lysosomes. J.ULTRAST.RESEARCH.1960,
3, 374.
- 32) GARTLAN.J.C
Les affections par déficit enzymatique hépatique
héréditaire chez l'enfant. PROGR.MED.PARIS.
1962,20, 693-706.
- 33) GANTER.P, SIMARD.C, PERREAU.H, JOUBEAU.F
Le pigment hépatique de la maladie de
DUBIN-JOHNSON. A propos de l'étude histo-chimique
d'une observation. ANN.ANAT.PATH.1963,8, 514.

- 34) GILBERT et LEREBoullet.P : la cholémie simple
familiale. SEM.MED. 1901,21, 241-249.
- 35) HAVERBACK.B.J, WIRSCHAFFER.S.K
Familial non hemolytic jaundice with normal
liver histology and conjugated bilirubin.
NEW.ENGLAND.J.MED, 1960, 262, 113.
- 36) HERMANN.J.D, COOPER.E.B, TAKEUCHI.A, SPRINZ.H
Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and pigment deposition in the liver. AMER.J.DIG.DISEASES, 1964,
2, 160.
- 37) HOKSTETTER J.R, TERRIER.P, GARDIOL.D, MINIO.F
Deux aspects atypiques de maladie de DUBIN-
JOHNSON. Association à une hépatite persistante
et forme latente.ACTA.HEPATOSPL. 1967, 14, 199
- 38) HUNTER.F, SPARKS.R.D, FLINNER.R
Hepatitis with resulting mobilisation of hepatic
pigment in a patient with DUBIN-JOHNSON Syndrome.
GASTROENTEROLOGY, 1964, 74, 34.
- 39) ICHIDA.F, FUNAHASHI.H
Electron microscopic observations on liver
cells of cases with DUBIN-JOHNSON syndrome.
ACTA.HEPATOSPL.1964, 11, 332.
- 40) JOHN.G.G, KNUDTSON.K.P. Chronic idiopathic
jaundice. Two cases occurring in siblings,
with histochemical studies. AMER.J.MED, 1956,
21, 138.
- 41) JOSEPH.R., NEZELOF.J, JOB.J.C
Ictère chronique idiopathique type DUBIN-
JOHNSON. SEM.HOP.PARIS .ANN.PED.1959,35,330.



- 42) JOSEPH.N.H, ARNOLD.G : DUBIN-JOHNSON Syndrome. One family with thrée sisters afflicted. CANADA.MED.ASSOCIATION.J.NOV.1967, VOL.97.
- 43) KERMADEC.J, INGLESAKIS.J.A, DUPLAY.F : Etude ultrastructurale d'unecas de maladie de DUBIN-JOHNSON. MARSEILLE MEDICAL 1970,6 ,493
- 44) LAGERON.A, PARAF.A, TRAD.J et DESCHES Les surcharges pigmentaires primitives à "pigment brun". Le problème des lipofuschnes. REV.MED.CHIR.MAL.FOIE. 1968,43, 55.
- 45) LAMOTTE.M, BERNIER.J.J, OUDEA.P, MARTIN.E, KLEIKNECHT.D. Les dénutritions sévères. Etude anatomique du foie. PRESSE MEDICALE, 1965,73,2189.
- 46) LEFEVRE.J.P: les ictères chroniques idiopathiques par altération du métabolisme de la bilirubine. Maladie de DUBIN-JOHNSON et Syndrome de ROTOR. PRESSE MEDICALE, 1961,69, 345.
- 47) LEHTINEN.M, FORTELIUS.P : Three cases of chronic idiopathic jaundice. ACTA.MED.SCAND. 1962,Vol.171 , Fasc.5.
- 48) LEMONNIER.F, JULIEN.C.L, CHEVREL.B, CAROLI.J. Intérêt diagnostique de l'épreuve couplée B.S.P.-Vert d'indocyanine en pathologie hénato-biliaire. PATH.BIOL.1963,Vol.11,23,24, 1362.
- 49) LIMA-PEREIRA.J.E, ROISFENBERG.L. Heretitary non hemolytic conjugated hyperbilirubinemia without abnormal liser cell pigmentation. AMER.G.MED.1966,40, 628.
- 50) M'NDEMA.E, DE FRAITURE.H, NIEWER.H.D, ARENDS.^ Familial chronic idiopathic jaundice with a note on bromsulfalein metabolism in this disease AMER.G.MED, 1960,28, 42.

- 51) MASUDA.M : Relation entre le syndrome de DUBIN-JOHNSON et le type ROTOR. Un cas de syndrome de DUBIN-JOHNSON compliqué d'hépatite sérique. REV.INT.HEPAT.1966,16, 2, 323-329.
- 52) MINIO.F, MAGNENAT.P, GAUTIER.A.
L'ultra-structure du foie humain lors d'ictères non hémolytiques chroniques congénitaux. REV.INT. HEP.1966,16, 323.
- 53) MOGENA.H.G, JIMENEZ.A, GONZALEZ.C, OLIVA.U.
Un syndrome de DUBIN-JOHNSON chez deux frères. ACTA.GASTROENTEROLOGICA.BELGICA, 1967,27,719.
- 54) MUSCATELLO.V, COPPO.M, AGNOLUCCI.M.T:
The DUBIN-JOHNSON syndrome : an electron-microscopic study of the liver cell. ACTA.HEPATOSPL.1967, 14, 162.
- 55) NELSON.R.S : Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia with unidentified pigment in liver cell. Report of a case followed in pregnancy. GASTRO-ENTEROLOGY 1956,30, 301-304.
- 56) PAGES.A, et BALDET.P : le syndrome de DUBIN-JOHNSON. ANN.PATH.PARIS 1969,Tome 14,n°1,77-106.
- 57) PECK.O, DELFERT.F, SNELL.A.
Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. GASTROENTEROLOGY.1960,39, 17625.
- 58) PEARSE.A.G.E : histochemistry theoretical and applied. (CHURCHILL EDITION) LONDRES 1954.

- 59) PERREAU.P, FRESSINAUD.L, JOUBEAN.F, SIMARD.C.L,
Gardais.J, BIGORGNE.J.C, RIBERI.P
Deux cas de DUBIN-JOHNSON. REV. FRANC. DE GASTRO-
ENTEROLOGIE. 1967, 31, 49-53.
- 60) PIARD.A, COMBET.J, CABANNE.F, MICHIELS.R, FERRY.C:
Maladie de DUBIN-JOHNSON. A propos d'une obser-
vation. REV. LYONNAISE. MED. 1968, 17, 11, 493.
- 61) RANGIER.M, WEGMANN.R : Notes sur l'extraction
et les propriétés du pigment anormal de la rate
dans un cas de maladie de DUBIN-JOHNSON.
- 62) ROTOR.A.B, MANAHAR.L, FLORENTIN.A
Familial non hemolytic jaundice with direct von
den bergh réaction. ACTA. MED. PHILIPPIN. 1948, 5
37.
- 63) SAGHILD.M, DAIGAARD.O.Z, TYGSTROP.N
Constitutional hyperbilirubinemia with unconju-
gated bilirubin in the serum and lipochrome-like
pigments granules in the liver. ANN. INT. MED. 1962,
56, 308.
- 64) SALLET.J, PERIN.M, KISSEL.J, KAPLAN.G, BERRART.U,
DELA RUE.J : ictère chronique idiopathique de
DUBIN-JOHNSON. Un nouveau cas comportant de la
mélanurie. BULL. SOC. MED. HOP. PARIS 1961, 77, 71.
- 65) SAMIOS.B, POUNCTOURAS.P et THEODOSIOT.A
"lipochrome hepatitis" without jaundice.
ACTA. HEPATOSPLEN. 1965, 12, 93-97.
- 66) SATLER.J : Another variant of constitutional
familial hepatic dysfunction with permanent
jaundice and with alternating serum bilirubin
relation. ACTA HEPATOSPL. 1966, 13, 38.

- 67) SCHIFF.L, BILLING.B, AND VIKAWA YORCHI
Familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum. THE. NEW. ENGLAND. JOURNAL OF MEDICINE, 1959, 260, 26, 1315.
- 68) SCHIFF.L, ROTOR'S : syndrome and chronic idiopathic jaundice. ARCH. INT. MED. 1962, 110, 823.
- 69) SCHOENFIELD.L, DOUGLAS.M, HONTON.D, FOULK.W.T, and BUTT.H. Studies of chronic idiopathic jaundice DUBIN-JOHNSON syndrome. GASTROENTEROLOGY 1963, 442, 101.
- 70) SONNET.J, STEICHEN, DEFAL.M, BRISBOIS.P
Isolement et propriétés d'une mélanine obtenue à partir de mélanogènes urinaires dans un cas de maladie de DUBIN-JOHNSON. CHEM. CHIM. ACTA. 1969, 24, 325-333.
- 71) SPRINZ.H, NELSON.R.S :
Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells. Report of fowe cases. ANN. INT. MED. 1954, 41, 952-962.
- 72) STEFANOVIC.S, NISCOVIC.B, SAVINS.S, MILOSANEJENIC.A, PROTIC.D:
Ictère chronique avec pigment d'origine inconnue dans les hépatocytes. REV. INT. HEPAT. 1958, 4, 713.
- 73) TAFT, EARLE.E : Black liver jauhdice diagnosed by needle biopsy. MED. J. ANST. 1959, 1, 486.
- 74) VON SCHILLINGER
Syndrome de DUBIN-JOHNSON. MEDIZINISCHE KLINIK. FEVRIER 1967.
- 75) WEGMANN.R, RANGIER.R.M, ETEVE.J, CHARBONNIER.A, CAROLI.J : mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe. SEM. HOP. PARIS, 1960, 36, 1761.

- 76) WEGMANN.R, ETEVE.J, CHARPONNIER.A :
Examen histochnique du foie de l'ictère de---
DUBIN-JOHNSON. REV.MED.CHIR.MAL.FOIE, 1960,25, 71.
- 76) WEGMANN.R, WEINMANN.S,RANGIER.M :
Spectrographie infra-rouge du pigment noir
extrait de la rate dans un cas de DUBIN-JOHNSON.
REV.MED.CHIR.MAL.FOIE 1960,25,95.
- 77) WOLF.R.L, PIZETTE.M,RICHMAN.A, DREILING.D,
JACOBS.W,FERNANDEZ.C, POPPER.H :
Chronic idiopathic jaundice. A study of two
afflicted families. AMER.J.MED.1960,28, 32.

T A B L E D E S M A T I E R E S

- INTRODUCTION.....	1
- HISTORIQUE.....	4
- CONNAISSANCES ACTUELLES	
- DONNEES GENERALES	7
- SEMEIOLOGIE GLOBALE	10
- DONNEES DE LABORATOIRE	15
- DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	19
- THEORIES PATHOGENIQUES	25
- DIAGNOSTIC	32
- EVOLUTION-PRONOSTIC ET TRAITEMENT ...	40
- ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS.....	43
- DISCUSSION DES OBSERVATIONS.....	64
- CONCLUSIONS GENERALES	72
- BIBLIOGRAPHIE.	

